

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Psychischen Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Andreas Reif

**Ausprägung physiologischer Parameter bei Patienten mit Bipolarer
Störung in Assoziation mit kognitiver Leistungsfähigkeit**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Annika Knake

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2022

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin: Prof. Dr. Viola Oertel
Korreferent: Prof. Dr. J. Kaiser
Tag der mündlichen Prüfung: 15.02.2023

Inhalt

1. Zusammenfassung	1
2. Summary	3
3. Einleitung	5
4. Theoretische Grundlagen	7
4.1. Das Störungsbild der Bipolaren Störung.....	7
4.1.1. Definition und Klassifikation.....	7
4.1.2. Ätiologie.....	10
4.1.3. Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf.....	12
4.1.4. Differentialdiagnose.....	13
4.1.5. Therapie.....	15
4.2. Neuropsychologische Parameter.....	15
4.2.1. Das episodische Gedächtnis.....	15
4.2.2. Aktueller Forschungsstand.....	17
4.3. Das autonome Nervensystem.....	19
4.3.1. Grundlagen des autonomen Nervensystems.....	20
4.3.2. Herzratenvariabilität.....	21
4.3.3. Andere physiologische Parameter.....	25
4.3.4. Aktueller Forschungsstand.....	26
4.4. Schlussfolgerung und Herleitung der Fragestellung.....	29
4.5. Hypothesen der Dissertation.....	31
5. Methoden	33
5.1. Forschungsdesign.....	33
5.2. Untersuchungsablauf.....	33
5.3. Messmethoden.....	36
5.3.1. Messung der physiologischen Parameter.....	36
5.3.2. Testverfahren.....	38
5.3.3. Episodische Gedächtnisleistung.....	38
5.3.4. Individuelle Psychopathologie.....	41
5.3.5. Testpsychologische kognitive Aufgaben.....	45
5.3.6. Medikationsindex.....	47
5.4. Stichprobe.....	47
5.4.1. Rekrutierung.....	47
5.4.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	48

5.4.3. Soziodemographische Daten.....	48
5.4.4. Gruppenvergleiche der individuellen Psychopathologie.....	52
5.5. Statistische Analysemethoden.....	57
5.5.1. Statistische Analysen der Testverfahren.....	58
5.5.2. Statistische Analysen der physiologischen Parameter	58
6. Ergebnisteil.....	60
6.1. Prüfung der Voraussetzungen	60
6.2. Ergebnisse zur Hypothese 1.....	61
6.3. Ergebnisse zur Hypothese 2.....	66
6.4. Ergebnisse zur Hypothese 3.....	70
6.4.1. Gruppenvergleiche der testpsychologischen kognitiven Aufgaben	71
6.4.2. Gruppenvergleiche der Lern- und Wiedergabeaufgaben	73
6.5. Ergebnisse zur Hypothese 4.....	75
6.5.1. Bipolare Patienten in Remission	76
6.5.2. Gesunde Kontrollgruppe	79
6.6. Ergebnisse zur Hypothese 5.....	84
6.6.1. Bipolare Patienten in Remission	84
6.6.2. Gesunde Kontrollgruppe	87
6.7. Ergebnisse Hypothese 6.....	91
6.7.1. Bipolare Patienten in Remission	91
6.7.2. Gesunde Kontrollgruppe	94
7. Diskussion	97
7.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	98
7.1.1. Betrachtung der Gesamtgruppe: Gruppenvergleiche der Herzratenvariabilität.....	98
7.1.2. Betrachtung der Gesamtgruppe: Gruppenvergleiche der anderen physiologischen Parameter	101
7.1.3. Betrachtung der Gesamtgruppe: Kognitive Leistungsfähigkeit.....	103
7.1.4. Zusammenhänge kognitive Leistungsfähigkeit und physiologische Parameter.....	106
7.1.5. Zusammenhänge Psychopathologie und kognitive Leistungsfähigkeit	107
7.1.6. Zusammenhänge Psychopathologie und physiologische Parameter	110
7.2. Methodendiskussion	113

7.3. Zusammenfassung und Ausblick	117
8. Literaturverzeichnis.....	122
9. Abkürzungsverzeichnis	129
10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	131
10.1. Tabellenverzeichnis	131
10.2. Abbildungsverzeichnis	134
11. Danksagung.....	135
12. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	136

1. Zusammenfassung

Die Dissertation befasste sich mit der Ausprägung physiologischer Parameter bei Patienten mit Bipolarer Störung in Assoziation mit kognitiver Leistungsfähigkeit. Ziel der Arbeit war es zu überprüfen, ob Symptome einer akuten bipolaren Episode, wie kognitive Störungen und eine reduzierte HRV, sich auch in der Remissionsphase zeigen und miteinander assoziiert sind. Des Weiteren wurde überprüft, ob remittierte bipolare Patienten eine höhere Erregung im ANS, abgeleitet durch physiologische Parameter und der Angst als aktueller Zustand, während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben aufweisen und ob diese Merkmale miteinander und mit residualen manischen oder depressiven Symptomen assoziiert sind. So wurden 26 bipolare Patienten in Remission zu 25 Gesunden rekrutiert und überprüft, ob signifikante Beeinträchtigungen in der HRV und anderen physiologischen Parametern auftreten, ob bipolare Patienten in Remission im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant in den Tests zur kognitiven Leistungsfähigkeit beeinträchtigt sind und ob es Unterschiede zwischen psychopathologischen Auffälligkeiten in den zwei Gruppen gibt. Des Weiteren wurde überprüft, ob die abgeleiteten Parameter miteinander zusammenhängen. Zur Erhebung der kognitiven Fähigkeiten wurden verschiedene testpsychologische Verfahren durchgeführt, wie z. B. der Trail Making Test¹ sowie ein eigens entwickeltes Gedächtnisparadigma mit Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer. Während Letzterem wurden die physiologischen Parameter Fingertemperatur, Hautleitwert, Atem- und Herzfrequenz abgeleitet. Die Parameter der HRV wurden in einer 5-Minuten-Ruhemessung erhoben. Die individuelle Psychopathologie wurde u. a. durch das Beck-Depressions-Inventar² und die Bech-Rafaelsen Mania Scale³ ermittelt. Zur Auswertung der Ergebnisse wurden statistische Analysen berechnet, für die Gruppenvergleiche nichtparametrische Tests und für die Zusammenhangshypothesen Spearman Korrelationen. Die Dissertation konnte zeigen, dass bipolare Patienten in Remission, im Vergleich zu Gesunden, eine reduzierte HRV haben, in exekutiven Funktionen und dem verbalen episodischen Gedächtnis beeinträchtigt sind, höhere depressive Werte und eine höhere durchschnittliche psychische Belastung aufweisen. Die reduzierte HRV in Ruhe spricht dabei für eine anhaltende Dysbalance des ANS in Remission. Kognitive Defizite scheinen die Episoden ebenfalls zu überdauern und nicht nur mit klinischen Zuständen

assoziiert zu sein. Die abgeleiteten Parameter waren nicht miteinander assoziiert. Eine Limitation der Dissertation ist, dass zwar viele (z. B. Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum), aber nicht alle auf die HRV einflussnehmenden Kovariablen erhoben wurden (wie z.B. der BMI) und die Patienten sich nach DSM-IV Kriterien zwar in Remission befanden, aber nicht symptomfrei waren. Alles in allem können die Ergebnisse helfen, die Ätiologie und Folgen der Bipolaren Störung besser zu verstehen. Bipolare Patienten scheinen auch in Remission eine Dysbalance des ANS und kognitive Defizite zu haben. Eine reduzierte HRV als mögliches Zeichen für eine maladaptive Reaktion auf Stress scheint bei remittierten bipolaren Patienten eine schlechtere Lernleistung nicht weiter zu verschärfen. Remittierte bipolare Patienten zeigen außerdem keine höhere Erregung im ANS während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben als Gesunde. Kognitive Defizite bestehen über die Episoden hinaus auch bei den remittierten Patienten und stehen nicht mit unterschwelligen depressiven Symptomen oder einer höheren Erregung im ANS in Zusammenhang. In Bezug auf die Behandlung und Rehabilitation sind die reduzierte HRV und die anhaltenden kognitiven Defizite bei remittierten bipolaren Patienten zu berücksichtigen und einzubeziehen. Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll die HRV, einhergehend mit neuropsychologischen Beeinträchtigungen, in verschiedenen Episoden (manisch, depressiv, remittiert) zu untersuchen, um etwaige krankheitsübergreifende Veränderungen und Unterschiede zwischen den Episoden und der Remission zu überprüfen.

2. Summary

The doctoral thesis investigated the characteristic of physiological parameters in patients with bipolar disorder in remission in association with cognitive deficits. The goal of the thesis was to examine if patients with bipolar disorder in remission have certain impairments like cognitive deficits and dysfunctionality of the autonomic nervous system (ANS), respectively a reduced heart rate variability (HRV), and if those impairments correlate with one another and with higher psychopathology, for example higher depressive scores and higher state-anxiety. ANS arousal was also observed during cognitive testing. Therefore 26 remitted bipolar patients and a matched group of healthy controls were recruited. Impairments in the HRV and other physiological parameters and in cognitive tests, which reflected episodic memory, attention and executive functions, and differences in individual psychopathological ratings were examined. Correlations were checked between psychopathological ratings and physiological parameters, psychopathological ratings and cognitive results and between physiological parameters, especially the HRV, and cognitive deficits. To examine the cognitive skills of the participants different cognitive tests were executed, e. g. Trail Making Test,¹ and a computer-based learning and recognition task. During the latter the physiological parameters were derived, namely finger temperature, the galvanic skin response (GSR), the respiratory rate and the heart rate. The parameters of the HRV were assessed in a five-minute resting state. The individual psychopathology was collected among other things with the Beck Depression Inventory² and the Bech Rafaelsen Mania Scale.³ For the analyses of the results statistical analyses were computed, non-parametric tests for the group comparisons and Spearman correlations for the relationship hypotheses. The study results are: compared to healthy controls the patients with bipolar disorder had a significant reduced HRV. They showed cognitive deficits and outlasting psychopathological depressive symptoms and a higher global severity index. The reduced HRV indicates a disbalance of the ANS and significant cognitive deficits in executive function and the verbal episodic memory seem to last despite remission. There are no correlations in the remitted bipolar group between reduced HRV and cognitive impairment or other variables. A limitation of the study is that we did gather many covariables that are known to influence HRV, but not all (e. g. BMI). Another limitation of the study is that the patients, who had been in remission due to DSM-IV criteria, scored higher in psychopathological ratings and were therefore not symptom-free. The results are of

interest for a better understanding of the aetiology and consequences of the bipolar disorder. The study results indicate that a disbalance in the ANS is persistent in patients with bipolar disorder in remission. A reduced HRV as a possible sign for a maladaptive response to stress, is not associated with cognitive impairment in remitted bipolar patients. Cognitive impairment is also persistent in patients with bipolar disorder in remission, but it does not correlate with underlying depressive symptoms or higher ANS arousal. Those results are important due to the treatment and rehabilitation of remitted bipolar patients. For future research, it would be useful to examine HRV along with neuropsychological deficits in different states of the illness (manic, depressive, remitted) to examine changes and differences between episodes and remission.

3. Einleitung

Die Bipolare Störung ist eine schwerwiegende, häufig lebenslang bestehende und in Episoden verlaufende psychische Erkrankung.⁴ Die Erkrankung geht in akuten Phasen neben einer Veränderung von Stimmung und Antrieb auch mit kognitiven Beeinträchtigungen,⁵⁻⁸ und einer Dysregulation des autonomen Nervensystems (ANS) einher,⁹⁻¹² wobei die Herzratenvariabilität (HRV) einen wichtigen Parameter darstellt, um die sympatho-vagale Balance im ANS zu messen.¹³ Eine reduzierte HRV könnte im Sinne einer autonomen Dysfunktion dabei für eine maladaptive Reaktion auf Stress in der Umwelt sprechen.¹⁴ Die HRV scheint außerdem mit affektiven Symptomen assoziiert zu sein. In einer Studie¹³ zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der HRV und manischen Symptomen und eine inverse Korrelation zwischen der HRV und der Schwere von depressiven Symptomen bei Patienten mit Bipolarer Störung während verschiedener affektiver Episoden. Anders als früher angenommen halten Beeinträchtigungen auch in der Remissionsphase der Erkrankung an. So gibt es Hinweise dafür, dass die HRV bei remittierten Patienten mit Bipolarer Störung im Vergleich zu Gesunden reduziert ist.^{9,14-16} Ebenso halten kognitive Beeinträchtigungen in den Bereichen des episodischen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen episodienübergreifend an.⁵⁻⁸ Residuale depressive Symptome scheinen außerdem einen Einfluss auf kognitive Leistungen bei bipolaren Patienten in Remission zu haben.⁷ Eine höhere Erregung im ANS abgeleitet durch Messung von physiologischen Parametern korrelierte bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden in einer Studie¹⁷ mit schlechteren kognitiven Ergebnissen.

Vor diesem Hintergrund untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit, ob in der Remissionsphase der bipolaren Erkrankung im Vergleich zu Gesunden kognitive Beeinträchtigungen, eine Dysfunktionalität des ANS abgeleitet durch die HRV in einer Ruhemessung und eine höhere Erregung im ANS während einer Testperiode vorliegen. Weiterhin soll der Frage nachgegangen werden, ob veränderte physiologische Parameter wie ein erhöhter Hautleitwert und eine erhöhte State-Angst, als Zeichen für eine höhere Erregung im ANS, kognitive Defizite noch weiter verschärfen. Des Weiteren werden die Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und residualen depressiven und manischen Symptomen untersucht. Ebenso soll überprüft werden, ob eine reduzierte HRV mit einer schlechteren Lernleistung vergegenwärtigt ist. Wir untersuchen außerdem etwaige Zusammenhänge zwischen

einer reduzierten HRV sowie veränderten physiologischen Parametern und Residualsymptomen wie höheren depressiven oder höheren manischen Werten bei Patienten mit Bipolarer Störung in Remission.

So wurde in der vorliegenden Arbeit die kognitive Leistungsfähigkeit durch verschiedene Testverfahren ermittelt, die individuelle Psychopathologie erhoben, physiologische Parameter während der Lösung von kognitiven Aufgaben und die HRV während einer Ruhemessung bei Probanden mit Bipolarer Störung in Remission in Vergleich zu gesunden Probanden abgeleitet und die Zusammenhänge der genannten Parameter untersucht.

Das Kapitel 4 führt in die Grundlagen zu den Begrifflichkeiten Bipolare Störung, neuropsychologische Parameter und das autonome Nervensystem mit physiologischen Parametern, hier insbesondere die HRV, ein. Außerdem werden der aktuelle Forschungsstand und die Hypothesen vorgestellt. In Kapitel 5 werden das Forschungsdesign, der Untersuchungsablauf, die Stichprobe, die Messmethoden, die Testverfahren und die Hypothesen dargestellt. Die Ergebnisse werden tabellarisch in Kapitel 6 abgebildet und anschließend in Kapitel 7 zusammengefasst, diskutiert sowie bewertet.

4. Theoretische Grundlagen

4.1. Das Störungsbild der Bipolaren Störung

4.1.1. Definition und Klassifikation

Die Bipolare Störung wird zu der Gruppe der affektiven Erkrankungen gezählt und ist eine schwere psychische Erkrankung.⁴ Typisch für die Erkrankung ist das Auftreten und der Wechsel von hypo-/manischen und depressiven Episoden.¹⁸ Die Erkrankung wird nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) der WHO unter F31, den affektiven Störungen, beschrieben und auf der Grundlage von einzelnen affektiven Episoden klassifiziert. Zu den kodierbaren affektiven Episoden zählen manische, depressive und gemischte Episoden, die durch eine deutliche Beeinträchtigung von Antrieb und Stimmung gekennzeichnet sind (siehe Tabelle 1).¹⁹

Tabelle 1: Affektive Episoden nach der ICD-10.

F30 Manische Episode
F30.0 hypomanische Episode
F30.1 manische Episode ohne psychotische Symptome
F30.2 manische Episode mit psychotischen Symptomen
F30.3 manische Episode, gegenwärtig remittiert
F30.8 sonstige manische Episoden
F30.9 nicht näher bezeichnete manische Episoden
F32 Depressive Episode
F32.0 leichte depressive Episode
F32.1 mittelgradige depressive Episode
F32.2 schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.3 schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F32.4 depressive Episode, gegenwärtig remittiert
F32.8 sonstige depressive Episoden
F32.9 nicht näher bezeichnete depressive Episode
F38.0 Gemischte affektive Episode

In der ICD-10 werden manische Episoden unter F30 klassifiziert und zeichnen sich dabei durch eine gehobene, gereizte oder expansive Stimmung aus, die das berufliche und soziale Funktionsniveau deutlich beeinträchtigt. Die Stimmungslage muss dabei mindestens eine Woche verändert sein und für Betroffene als abnormal

erlebt werden. Zusätzlich müssen nach der ICD-10 drei weitere Symptome wie Antriebssteigerung, vermehrter Rededrang, Ideenflucht, Verlust sozialer Hemmungen, vermindertes Schlafbedürfnis, überhöhte Selbsteinschätzung, Ablenkbarkeit, rücksichtsloses Verhalten und gesteigerte Libido vorliegen. Ist die Stimmungslage nur gereizt, müssen vier der genannten Symptome vorkommen, um eine manische Episode zu erfüllen. Die manische Episode kann mit psychotischen Symptomen wie Wahn, z. B. Größen- oder Verfolgungswahn, auftreten.

Eine hypomanische Episode wird unter F30.0 als eine leichte Ausprägung einer manischen Episode definiert. Sie zeichnet sich durch eine leicht gehobene Stimmung, einen gesteigerten Antrieb und Aktivität aus. Die Stimmung muss an mindestens vier aufeinander folgenden Tagen gehoben oder gereizt sein. Die Symptome führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensführung von Betroffenen. Es kommen Konzentrationsprobleme, ein auffallendes Gefühl von Wohlbefinden und eine gesteigerte Leistungsfähigkeit vor. Weniger ausgeprägt als bei einer manischen Episode zeigen sich die folgenden Symptome: Gesteigerte Libido, vermindertes Schlafbedürfnis, gesteigerte Geselligkeit und Gesprächigkeit.

Depressive Episoden werden nach der ICD-10 unter F32 je nach Schweregrad in leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) und schwere (F32.2) Episoden eingeteilt. Hauptmerkmale einer depressiven Episode sind eine gedrückte Stimmung, Interessenslosigkeit und/oder Freudverlust, eine Verminderung des Antriebs und eine erhöhte Ermüdbarkeit. Mindestens zwei dieser Symptome und zusätzlich zwei weitere Symptome, wie verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, verminderter Selbstwert, Schuldgefühle, negative Zukunftsperspektive, Suizidgedanken, Schlafstörungen oder verminderter Appetit müssen vorkommen und mindestens zwei Wochen andauern. Depressive Episoden können mit einem somatischen Syndrom einhergehen, bei dem Symptome wie Interessensverlust, mangelnde emotionale Reagibilität, Früherwachen, Morgentief, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, Gewichts-, Appetit- und Libidoverlust auftreten können. Die schwere depressive Episode wird in „ohne“ und „mit psychotischen Symptomen“ unterteilt, wobei typische psychotische Symptome einer schweren depressiven Episode Schuldwahn, hypochondrischer, nihilistischer, Beziehungs- oder Verfolgungswahn sind.

Eine weitere affektive Episodenart nach der ICD-10 ist die gemischte affektive Episode, die unter F38.0 kodiert wird. Kennzeichnend für diese Episoden sind rasch wechselnde depressive und hypo-/manische Symptome mit einer Dauer von mindestens zwei Wochen.

Letztendlich kann die Diagnose einer Bipolaren affektiven Störung vergeben werden, wenn zwei voneinander abgrenzbare affektive Episoden, und davon mindestens eine hypo-/manische oder gemischte, im Krankheitsverlauf vorkamen. Eine Bipolare Störung kann daher nur im Längsschnitt diagnostiziert werden.¹⁹

Tabelle 2: Klassifizierung der bipolaren Störung nach der ICD-10.

F3 affektive Störungen
F31 Bipolare affektive Störung
F31.0 gegenwärtig hypomanische Episode
F31.1 gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
F31.2 gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
F31.3 gegenwärtig mittelgradige oder leichte depressive Episode
F31.4 gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F31.5 gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F31.6 gegenwärtig gemischte Episode
F31.7 gegenwärtig remittiert
F31.8 sonstige Bipolare affektive Störungen
<ul style="list-style-type: none"> • F31.80 Bipolar II Störung • F31.81 Rapid-Cycling • F31.82 rezidivierende manische Episoden
F31.9 nicht näher bezeichnete Bipolare affektive Störung

Die bipolare Erkrankung wird in Bipolar-I-, Bipolar-II-Störung und Bipolare Störungen mit gemischten Episoden unterschieden. Bipolar-I zeichnet sich dabei durch manische und depressive Episoden aus.⁴ Bei der Bipolar-II-Störung muss keine manische Episode, sondern mindestens eine hypomanische und eine depressive Episode aufgetreten sein. In der ICD-10 ist die Bipolar-II-Störung unter F31.80, den sonstigen Bipolaren affektiven Störungen, zu diagnostizieren. Darunter fallen außerdem das Rapid Cycling als Erkrankung mit mindestens vier von aneinander abzugrenzenden Episoden in einem Jahr, und die rezidivierenden manischen Episoden. Zuletzt wird unter F31.9 die nicht näher bezeichnete Bipolare affektive

Störung aufgeführt, die im Einzelfall vergeben werden kann, wenn die Episodenart noch nicht sicher zuzuordnen ist oder nicht alle zu erfüllenden Kriterien für eine affektive Episode aufgetreten sind. Die Remission bei der Bipolaren affektiven Störung wird unter F31.7 kodiert und dadurch definiert, dass in der Vergangenheit mindestens eine hypomanische, manische oder gemischte affektive Episode vorlag sowie mindestens eine weitere depressive, hypomanische, manische oder gemischte affektive Episode vorlag, und dass zum aktuellen Zeitpunkt die Kriterien dieser vorangegangenen Episoden nicht mehr erfüllt werden.²⁰ Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Diagnostische Klassifizierung nach der ICD-10.

Die Zykllothmia (F34.0) gehört im engeren Sinne nach der ICD-10 zu den anhaltenden affektiven Störungen und nicht zu den Bipolaren Störungen. Sie zeichnet sich durch eine über mindestens zwei Jahre bestehende instabile Stimmungslage aus. Dabei erfüllen die Perioden an depressiver Verstimmung und gehobener Stimmungslage zu keinem Zeitpunkt die Kriterien einer Manie oder einer mittelgradig depressiven Episode.¹⁹

Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric Association werden im Gegensatz zu der ICD-10 keine einzelnen Episoden kodiert. Die Diagnose wird aber ebenfalls auf der Grundlage von den beschriebenen Episoden vergeben.¹⁹

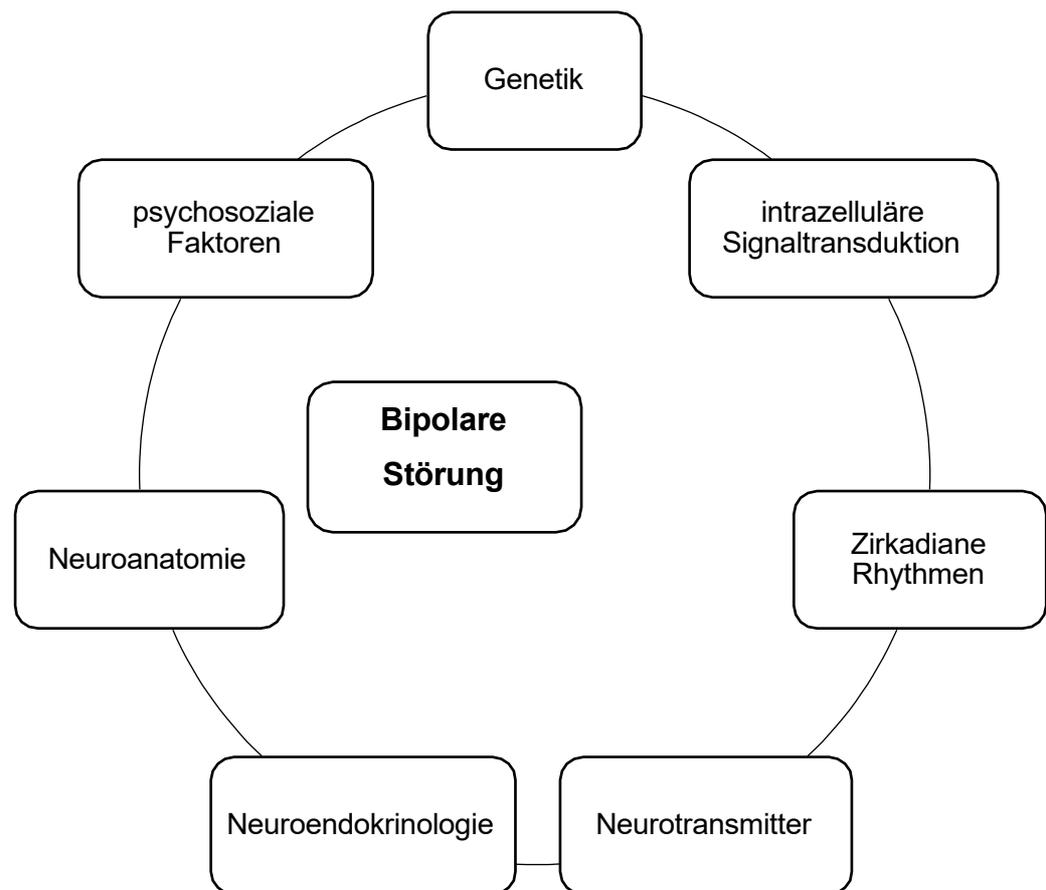
4.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie Bipolarer Störungen ist bisher nicht vollständig geklärt. Umwelteinflüsse, genetische Faktoren und Persönlichkeitsmerkmale sind in der multifaktoriellen Entstehung der Erkrankung von Bedeutung (siehe Abbildung 1).¹⁹ Das Risiko an affektiven Störungen zu erkranken ist höher, wenn sogenannte Dispositionsgene zu finden sind,²¹ sowie Kindheitstraumata dauerhaft veränderte Neuronennetzwerke hervorgerufen haben.²² So wurden z. B. vermehrt sexuelle Übergriffe in der Kindheit beschrieben. Stressoren können nach der Life-Event-Forschung auslösend für manische und depressive Episoden sein.¹⁸ Es gibt zahlreiche Hypothesen, die das Entstehen von affektiven Störungen allgemein zu erklären versuchen. Es wird u. a. von der Monoamin-Mangel-Hypothese ausgegangen, bei der die Vermutung besteht, dass die Monoamine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Zentralnervensystem (ZNS) vermindert vorliegen. Bei einem dysfunktionalen Dopaminsystem kommt es zu Störungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit, psychomotorischen

Geschwindigkeit, Motivation sowie Konzentration und der Fähigkeit, sich zu freuen. Verminderungen dieser Eigenschaften sind kennzeichnend für eine Depression. Ebenso spricht ein dysfunktionales serotonerges System für das Entstehen einer Depression, wobei dies eher für die unipolare Depression als für die bipolare Erkrankung dokumentiert ist. Zuletzt scheint auch ein dysfunktionales noradrenerges System Einfluss auf die Erkrankung zu haben, wobei dieses bei depressiven Episoden supprimiert und bei manischen Episoden verstärkt zu sein scheint.²² Zu den neuropathologischen Veränderungen im ZNS zählen Laux und Bauer¹⁸ reduzierte Hippocampusneurone post-mortem, eine verkleinerte Hippocampusregion in der Magnetresonanztomographie (MRT), Volumenveränderungen der grauen Substanz im MRT, ein veränderter Glucosstoffwechsel und lokale Durchblutungsveränderungen in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT).

Die Ätiopathogenese affektiver Erkrankungen wird aktuell jedoch v. a. als regionenübergreifende Dysfunktionalität von Neuronenverknüpfungen verstanden.²² Neuroendokrinologisch stehen v. a. zwei Systeme im Vordergrund, die bei Patienten mit bipolarer Erkrankung verändert zu sein scheinen: Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT) sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN). Des Weiteren schneiden Patienten in neuropsychologischen Verfahren mit der bipolaren Erkrankung kognitiv schlechter ab, v. a. in den Bereichen exekutives Handeln, verbales Lernen, andauernde Aufmerksamkeit sowie in Gedächtnisfunktionen. Es zeigten sich außerdem Veränderungen bei Signaltransduktionen in den Zellen, sowie verminderte Konzentrationen an Neurotrophen. Auch Schlaf, Herzfrequenz und Körpertemperatur sind während manischen und depressiven Episoden verändert.¹⁸

Abbildung 1: Multifaktorielle Genese der Bipolaren Störung (n. Haack et al.²³).



4.1.3. Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf

Die Lebenszeitprävalenz der Bipolar-I-Erkrankung liegt bei etwa 1 %, ²⁴ die der Bipolar-II-Störung bei 1,5-3 %, ¹⁸ wobei die Prävalenzrate auf 5-6 % ansteigt, wenn man die Zylothymie und die Bipolar-II-Störungen miteinbezieht und somit die Prävalenz der Bipolar-Spektrum-Störungen angibt. ^{18,24} Allerdings kann die Prävalenz dieser Erkrankung aufgrund zahlreicher Probleme wie Dunkelziffern und Mischformen nicht genau angegeben werden. ¹⁸ Die Erkrankung ist auf beide Geschlechter gleich verteilt. ²⁵

Sowohl psychische als auch somatische Komorbiditäten sind bei Bipolaren Störungen häufig. An psychischen Komorbiditäten sind Angst- und Zwangsstörungen, Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, Impulskontrollstörungen, Essstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Persönlichkeitsstörungen zu nennen. Somatisch sind kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus sowie muskuloskelettale Erkrankungen und Migräne häufige

Komorbiditäten. Insgesamt sind Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen wie der Bipolaren Störung durch eine erhöhte Morbidität und Mortalität gefährdet, die neben Suizid v. a. durch Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen erklärbar sind.¹⁹

Die Bipolare Störung neigt auf lange Sicht zu Rezidiven. Auch unter medikamentöser Therapie können Rezidive vorkommen. Ohne medikamentöse Prophylaxe rezidiert eine stattgehabte manisch-depressive Episode im ersten Jahr in bis zu 50 % der Fälle. Eine Abschätzung der Rezidivrate der Erkrankung ist erschwert, da häufig nur einzelne zu einem Krankenhausaufenthalt führenden Episoden in Studien gezählt wurden.²⁴ Die Unterscheidung der Bipolar-I-Störung von der Bipolar-II-Störung ist deshalb von Interesse, da Personen mit einer Bipolar-II-Störung zur Chronifizierung der Erkrankung neigen und Personen mit einer Bipolar-I-Störung zwar kürzere Episoden, aber häufiger Rezidive zeigen.²² Das Ersterkrankungsalter wird auf das ca. 30te Lebensjahr geschätzt, obwohl erste Symptome schon im frühen Erwachsenenalter auftreten.²⁴ Die Prognose der Bipolaren Störung wird als ungünstig eingeschätzt. Zum einen liegt das an der schwierigen und verzögerten Diagnosefindung - die in einzelnen Studien im Durchschnitt mit 10 Jahren angegeben wird - zum anderen an dem erhöhten Suizidrisiko. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wird das Suizidrisiko mit 21fach erhöht eingeschätzt. 25 – 50 % aller Patienten mit Bipolarer Störung führen im Laufe ihres Lebens einen Suizidversuch durch. Günstig scheint für Patienten zu sein, wenn sie beruflich integriert sind und ein stabiles soziales Umfeld haben. Ungünstig sind das Vorkommen von Bipolaren Erkrankungen in der Familie, die Komorbidität mit Suchterkrankungen, gemischte Episoden, Symptome in der Adoleszenz bzw. junges Erkrankungsalter, eine hohe Frequenz der Episoden, komorbide Angsterkrankungen und ein niedriger sozioökonomischer Status.¹⁸ Zusammengefasst ist der Verlauf und die Prognose je nach Individuum unterschiedlich.²⁶

4.1.4. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind eine emotional-instabile Persönlichkeitsstörung, im jungen Erwachsenenalter ADHS, komplexe Impulskontrollstörungen sowie Substanzmissbrauch und -abhängigkeit von einer Bipolaren Störung abzugrenzen. Bei Auftreten einer depressiven Episode im Erwachsenenalter muss überprüft werden, ob sie im Rahmen einer Unipolaren Depression oder einer Bipolaren Störung vorkommt,

da eine Bipolare Störung häufig mit einer depressiven Episode beginnt. Von einer Bipolar-II-Störung muss die Zykllothymia unterschieden werden. Zwar zeichnet sich diese durch einen Wechsel von hypomanischen Stimmungsverläufen und depressiver Verstimmtheit aus, erfüllt die Kriterien einer depressiven Episode im Gegensatz zur Bipolar-II-Störung aber nicht vollständig. Manische und gemischte Episoden müssen von schizophrenen und anderen psychotischen Störungen differenziert werden. Psychotische Symptome wie Denkstörungen, Wahnsymptomatik und Halluzinationen zeigen sich bei manischen Episoden instabiler, kürzer andauernd, fluktuierend und psychopathologisch vielgestaltiger als bei einer schizophrenen Erkrankung. Von manischen und hypomanischen Episoden sind außerdem der Substanzmissbrauch und die Abhängigkeit von z.B. Kokain, Amphetaminen und Ecstasy abzugrenzen. Differentialdiagnostisch aufgrund der hohen Symptomüberlappung ist am Schwierigsten die schizoaffektive Störung von einer Bipolaren Störung zu unterscheiden. Diese Erkrankung sollte im Krankheitsverlauf nur unter Ausschluss einer Bipolaren Störung diagnostiziert werden.

An organischen Ursachen sind von einer Bipolaren Störung die Neurosyphilis, ein Frontalhirntumor, Morbus Pick, Multiple Sklerose, Epilepsie, Morbus Cushing und eine Thyreotoxikose zu differenzieren. Verschiedene pharmakogene Ursachen für Manien und Hypomanien, wie die Behandlung mit Glukokortikoiden, Schilddrüsen- und Sexualhormonen sowie die Einnahme von Dopaminagonisten, Stimulantien und Antidepressiva, müssen als potenzielle Differentialdiagnosen beachtet werden.¹⁹ Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die psychischen und organischen Differentialdiagnosen.

Tabelle 3: Differentialdiagnosen.

Differentialdiagnosen	
psychische	organische
ADHS	Neurosyphilis
Emotional-instabile Persönlichkeitsstörung	Frontalhirntumor
Impulskontrollstörungen	Morbus Pick
Substanzmissbrauch und - Abhängigkeit	Multiple Sklerose
Zykllothymia	Epilepsie
Schizophrene Erkrankungen	Morbus Cushing
Schizoaffektive Störung	Thyreotoxikose

4.1.5. Therapie

Bei der Therapie der Bipolaren Störungen sind die Akutbehandlung von der Stabilisierungsphase und der Rezidivprophylaxe abzugrenzen.¹⁸ Das Konzept der Therapie sollte dabei verschiedene Bereiche beinhalten wie medikamentöse Therapie, Psychotherapie, Psychoedukation, Angehörigenarbeit und auch soziale Therapie¹⁸ – also mehrdimensional aufgebaut sein.²⁷ In einem akuten Stadium der Erkrankung sollte ein Klinikaufenthalt in Betracht gezogen werden und dieser bei fehlender Krankheitseinsicht und vorliegenden Gefährdungsaspekten, z. B. in manischen Zuständen, auch mittels richterlicher Verfügung durchgesetzt werden.¹⁸ Als Medikamente bei akuten manischen Episoden kommen v. a. Neuroleptika, Stimmungsstabilisatoren wie z. B. Lithium und Benzodiazepine wegen ihrer sedierenden Wirkung in Frage. Depressive Episoden einer Bipolaren Erkrankung werden vor allem mit Stimmungsstabilisatoren, atypischen Neuroleptika sowie Antidepressiva behandelt, wobei die Benutzung letzterer immer noch diskutiert wird. Zur Rezidivprophylaxe wird vor allem Lithium eingesetzt, aber auch Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Valproat.¹⁸ Andere Therapiemöglichkeiten sind die Elektrokonvulsionstherapie (EKT), die Schlafentzugstherapie, die Lichttherapie, die Vagusnervstimulation, die transkranielle Magnetstimulation und die tiefe Hirnstimulation.²⁶

4.2. Neuropsychologische Parameter

Die meisten Patienten mit Bipolarer Störung weisen neurokognitive Dysfunktionen auf, welche ihre psychosozialen Funktionen und ihre Lebensqualität beeinträchtigen.²⁸ Es werden verschiedene kognitive Funktionsbereiche unterschieden, u.a. Intelligenz, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernen und Gedächtnis, und Sprache.²⁹ Domänen, die bei Patienten mit Bipolarer Störung beeinträchtigt sind, sind vor allem Aufmerksamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, und exekutive Funktionen.²⁸ Auch Beeinträchtigungen im nonverbalen episodischen Gedächtnis werden beschrieben.^{5,8} Auf die genannten kognitiven Domänen konzentrieren wir uns in der vorliegenden Arbeit.

4.2.1. Das episodische Gedächtnis

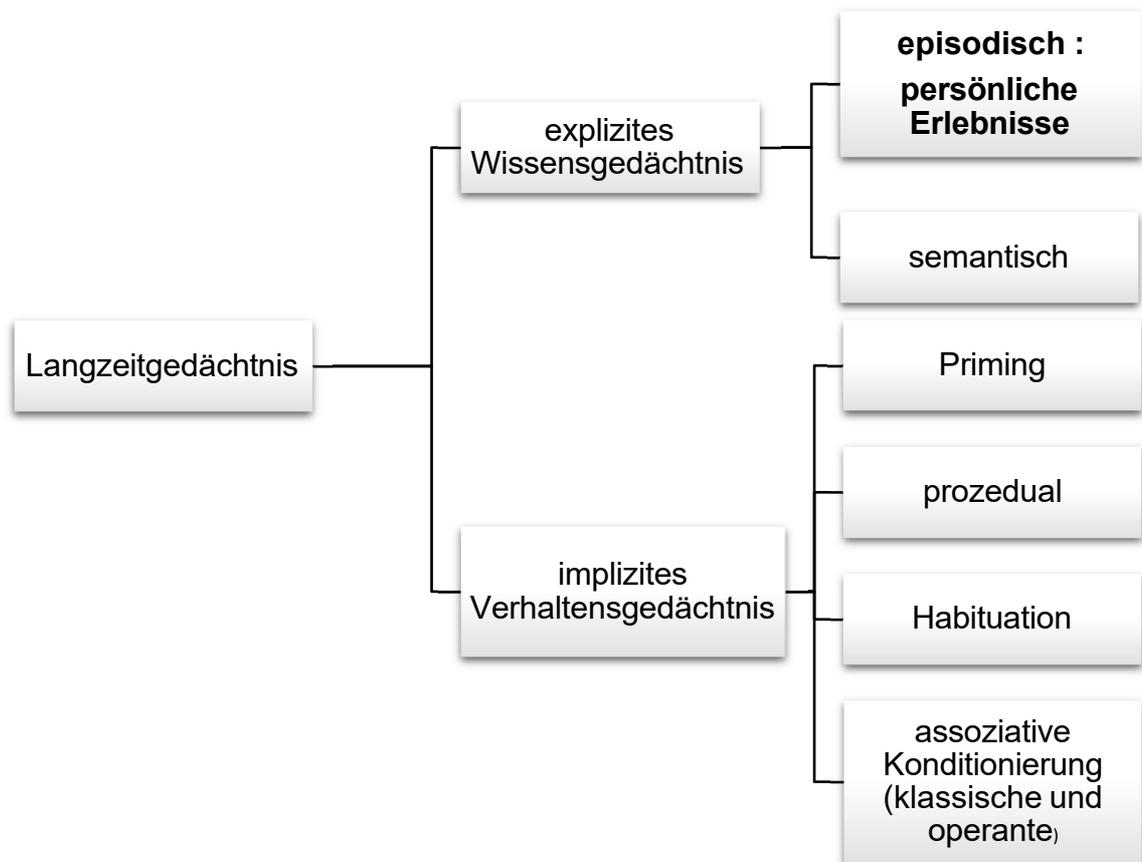
Das Gedächtnis ist eine kognitive Domäne, die häufig bei euthymen bipolaren Patienten untersucht wird. Insbesondere verbale und non-verbale episodische

Gedächtnisdefizite wurden bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden berichtet.⁵

Zu den verschiedenen Gedächtnisformen, die sich je nach Zeitskala der gespeicherten Informationen unterscheiden, gehören das sensorische Gedächtnis (< 1sec), das Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis (Sekunden bis Minuten) und das Langzeitgedächtnis (Stunden bis Jahre). Das Langzeitgedächtnis kann in ein explizites Wissensgedächtnis und ein implizites Verhaltensgedächtnis unterschieden werden (siehe Abbildung 2). Dabei wird Ersteres bewusst und Letzteres unbewusst erinnert bzw. abgerufen. Das explizite Gedächtnis wird auch als deklaratives Gedächtnis bezeichnet und in das episodische und das semantische Gedächtnis eingeteilt. Das episodische Gedächtnis umfasst dabei persönliche Erlebnisse und das Semantische allgemeine Tatsachen und Fakten.

Die neuronale Grundlage des episodischen Gedächtnisses ist der Hippocampus, der sich an der Innenseite des Temporallappens hinter dem Gyrus parahippocampalis befindet. Der Hippocampus hat auch bei Erwachsenen die Fähigkeit zur synaptischen Plastizität und ist die einzige Region im menschlichen Gehirn, die zur Neubildung von Nervenzellen in der Lage ist. Ansonsten sind im Kortex von Erwachsenen Plastizitätsprozesse zugunsten der Stabilität neuronaler Strukturen im Gegensatz zur frühkindlichen Entwicklung reduziert. Die Restplastizität ermöglicht, Erfahrungen in Form von neuen synaptischen Verbindungen zu speichern und abzurufen. So ist das Lernen immer gleichbedeutend mit einer Veränderung der synaptischen Kommunikation und führt dabei immer zu einer Veränderung der biologischen Struktur des Gehirns. Das längerfristige Speichern von Informationen im Kortex ist immer mit Lernprozessen verbunden.³⁰

Abbildung 2: Schematische Darstellung verschiedener Langzeitgedächtnisformen nach Behrends et al.³⁰.



4.2.2. Aktueller Forschungsstand

Neurokognitive Beeinträchtigungen kommen bei vielen Patienten mit Bipolarer Störung vor. Es gibt Hinweise dafür, dass kognitive Defizite auch in Remission persistieren.²⁸ Martinez-Aran et al.³¹ beschrieb bei bipolaren Patienten in Remission neuropsychologische Auffälligkeiten in den Bereichen Gedächtnis und exekutive Funktionen im Vergleich zu Gesunden. In der Studie zeigte die Patientengruppe u.a. signifikant schlechtere Ergebnisse in den Tests bezüglich des verbalen Gedächtnisses (im California Verbal Learning Test, CVLT), und bei Messwerten für exekutive Funktionen wie beim TMT A und TMT B im Vergleich zu Gesunden. In Metaanalysen⁵⁻⁸ zeigten sich kognitive Defizite episodienübergreifend bei remittiert bipolaren Patienten. Beeinträchtigte kognitive Domänen waren v. a. Aufmerksamkeit, episodisches Gedächtnis und exekutive Funktionen. In der Domäne der Aufmerksamkeit waren die Reaktionszeit, die Akkuratheit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit auffällig. In der Domäne der exekutiven Funktionen die

kognitive Flexibilität, das Arbeitsgedächtnis und die verbale Flüssigkeit. In der Domäne des Gedächtnisses waren Lernen, unmittelbarer freier Abruf und verspäterer freier Abruf die beeinträchtigten Funktionen.⁶ In der Metanalyse von Kurtz und Gerraty⁸ ergaben sich zudem Hinweise dafür, dass remittierte bipolare Patienten Beeinträchtigungen im nonverbalen Gedächtnis haben. Torres et al.⁶ gehen davon aus, dass kognitive Defizite nicht allein auf Veränderungen der Stimmung bzw. auf manische oder depressive Episoden zurückgeführt werden können. Kognitive Defizite könnten vielmehr ein generelles stabiles Merkmal, ein sogenanntes Trait-Merkmal, der Erkrankung sein. Obgleich die Autoren zu bedenken geben, dass die Daten aus ihrer Metaanalyse nicht klären können, ob kognitive Defizite genetische Abnormalitäten oder durch die Erkrankungsprogression entstandene Defizite sind.⁶ Kognitive Defizite bei Patienten mit Bipolarer Störung könnten durch Abnormalitäten des Gehirns – wie Volumenreduktion des Gehirns und des präfrontalen Lappens – begründet sein, die in bildgebenden Verfahren nachgewiesen worden sind.¹⁷ Mehr kognitive Defizite sind mit einer höheren Anzahl an Episoden, häufigeren Hospitalisierungen und psychotischen Symptomen assoziiert. Levy¹⁷ stellt zudem die Hypothese auf, dass die Ätiologie von kognitiver Dysfunktion bei Patienten mit Bipolarer Störung komplex ist, und nicht allein auf Trait-Merkmale - wie neurologische Störungen - zurückzuführen ist. State-Merkmale, andere als affektive Symptome, wie eine Übererregung im ANS könnten ebenso eine Rolle spielen und kognitive Störungen noch weiter exazerbieren. In der Studie von Levy¹⁷ zeigten euthyme bipolare Patienten im Vergleich zu Gesunden größere Veränderungen in allen für das autonome Nervensystem abgeleiteten Parametern, also der Herzfrequenz, der Hauttemperatur und der GSR, sowohl in einer Ruhemessung, als auch in einer Messung während kognitiver Aufgaben. Die Patienten erzielten zudem bei den kognitiven Aufgaben niedrigere kognitive Leistungen in den Bereichen Gedächtnis, anhaltende und komplexe Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Reaktionszeit, kognitive Flexibilität, Arbeitsgedächtnis und soziale Schärfe. Die Patienten berichteten außerdem mehr affektive Symptome als die gesunden Kontrollprobanden im BDI-II und im YMRS (Young Mania Rating Scale) sowie im Trait-Teil des State-Trait-Inventars (STAI). Negative Zusammenhänge fand der Autor bei den Änderungen zwischen Ruhe und während der Aufgaben bei den Parametern Fingertemperatur, Herzrate und Hautleitwert (GSR), u.a. in Korrelation mit dem Gedächtnis, der Reaktionszeit, der anhaltenden und komplexen Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Der Autor geht dabei davon

aus, dass Bipolare Patienten eine höhere Erregung im ANS während kognitiver Aufgaben erleben als Gesunde, und dass diese erhöhte Erregung des ANS mit schlechteren Ergebnissen einhergeht. Akute Physiologische Symptome von Angst, ausgelöst durch kognitive Herausforderungen, könnten demnach kognitive Funktionen beeinträchtigen. In einer weiteren Studie zu neuropsychologischen Auffälligkeiten fand Levy³², dass Patienten mit einem schwereren Erkrankungsverlauf kognitive Defizite hatten, die assoziiert waren mit neurokardiologischen Veränderungen. Die Patienten mit Bipolarer Störung schnitten in neuropsychologischen Tests, die verbale und visuelle Gedächtnisaufgaben mit einem Wiedererkennungs-Paradigma beinhalteten, schlechter ab. Insbesondere die Patienten mit einem schweren Erkrankungsverlauf - gemessen an dem Auftreten von psychotischen Episoden, Anzahl der affektiven Episoden und Erkrankungsdauer - zeigten schlechtere Ergebnisse als Patienten mit leichterem Erkrankungsverlauf. Die gesunden Kontrollen zeigten bessere kognitive Funktionen als alle Patienten mit Bipolarer Störung, unabhängig von der Erkrankungsschwere.

Obgleich kognitive Auffälligkeiten während akuter Episoden ausgeprägter sind, sind sie schlussendlich während aller Krankheitsphasen zu verzeichnen, auch bei Patienten mit Bipolarer Störung in Remission.^{8,28} Eine neurokognitive Dysfunktion kann Patienten mit Bipolarer Störung auch in der Abwesenheit von anderen Symptomen beeinträchtigen. Dabei scheint es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und kognitiven Einschränkungen zu geben.¹⁷ Letztendlich ist es von Bedeutung, dass kognitive Beeinträchtigungen – und im Speziellen die Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie exekutiver Funktionen – sowohl während akuter Episoden als auch in Remission vorkommen, da sie Trait-bezogene neuropsychologische Defizite sein könnten.⁶

4.3. Das autonome Nervensystem

Eine Dysregulation des ANS kommt bei vielen psychischen Erkrankungen wie der Schizophrenie, Depression, Panikstörung sowie auch der Bipolaren Störung vor.¹² Bei der Bipolaren Störung wird eine Dysregulation sowohl in akuten Phasen^{10-13,33} als auch in der Remission^{9,14-16} beschrieben.

4.3.1. Grundlagen des autonomen Nervensystems

Das autonome oder auch physiologische Nervensystem hat die Funktion den Körper an wechselnde Anforderungen der Umwelt anzupassen³⁴ und das innere Milieu aufrechtzuerhalten.³⁵ Es reguliert dabei alle wichtigen physiologischen Parameter wie Atmung, Kreislauf, Körpertemperatur, Stoffwechsel etc..³⁴

Die Regulation des ANS erfolgt durch seine antagonistischen Anteile, den Sympathikus und den Parasympathikus. Dabei ist der Sympathikus in Stresssituationen aktiviert und führt zu einer sogenannten Flucht- oder Kampfreaktion. Er wirkt auf den Körper aktivitätssteigernd und mobilisiert Energien. Am Herzen führt er zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, der Erregungsleitungsgeschwindigkeit und der Kontraktionskraft. An der Lunge führt er zu einer Dilatation der Bronchialmuskulatur.³⁴ Emotionen, Blutdruckabfall, Hypoglykämie und einige Pharmaka führen zu einer Aktivierung des Sympathikus.³⁵

Der Parasympathikus wiederum führt zu Regeneration und hält Energien des Körpers aufrecht. Er bewirkt kardial z.B. eine Absenkung der Herzfrequenz und senkt die Erregungsleitungsgeschwindigkeit. An der Lunge führt er zu einer Konstriktion der Bronchialmuskulatur. Auch Teile des Parasympathikus werden in Stresssituationen aktiviert.³⁴ Wenn der Parasympathikus ausfällt, z.B. durch anticholinerge Pharmaka, kommt es u. a. zu einer Tachykardie.³⁶ Der Nervus vagus, oder kurz der Vagus, ist ein wichtiger Teil des parasympathischen Anteils.³⁴ Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Wirkung vom Sympathikus und Parasympathikus auf ausgewählte Bereiche.

Tabelle 4: Ausgewählte Sympathikus- und Parasympathikuswirkung³⁴.

	Sympathikuswirkung	Parasympathikuswirkung
Herz	Steigerung der Pulsfrequenz	Senkung der Pulsfrequenz
Lunge	Steigerung der Atemfrequenz	Senkung der Atemfrequenz
Schweißdrüsen	Steigerung der Sekretion	----
Hautgefäße	Konstriktion der Blutgefäße	----

Das wichtigste autonome Steuerungszentrum des ANS ist der Hypothalamus, ein Teil des Zwischenhirns (Diencephalon), der die o. g. Funktionen koordiniert. Die Kerne des Hypothalamus erhalten dabei Afferenzen aus dem gesamten ZNS, dem Großhirn und dem limbischen System, wodurch psychische Vorgänge physiologische

Parameter beeinflussen können. Über den Hypothalamus können somit andere Regionen, wie z. B. das limbische System, das ANS mitbeeinflussen.³⁴ Letztendlich ist das ANS auch eine Verbindung des ZNS mit dem kardiovaskulären System.¹³ Störungen des autonomen Nervensystems könnten möglicherweise das erhöhte Mortalitätsrisiko von Menschen mit psychischen Erkrankungen erklären.³⁷ Es wird angenommen, dass die Lebenserwartung von Gesunden abhängig von der Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems ist.¹⁵ Das Risiko am plötzlichen Herztod zu sterben scheint ebenfalls mit der Funktionsfähigkeit des ANS verknüpft zu sein. So ist das Auftreten von letalen Arrhythmien assoziiert mit einer entweder erhöhten sympathischen oder einer reduzierten vagalen Aktivität.³⁸ Ein wichtiger Parameter, um die Funktion des autonomen Nervensystems zu messen, ist die HRV.¹² Eine verminderte HRV ist Ausdruck einer Dysbalance des ANS. Psychische Erkrankungen nehmen somit über das ANS Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System.³⁷

4.3.2. Herzratenvariabilität

Definition

Die Herzratenvariabilität, im Englischen *heart rate variability*, kurz HRV, ist ein wichtiger Marker, um eine autonome Dysfunktion zu erfassen.³⁷ Sie ist somit ein Maß für die Aktivität¹² und die sympatho-vagale Balance¹³ des ANS. Die HRV beschreibt sowohl Variationen zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen als auch Variationen zwischen RR-Intervallen und beschreibt somit Schwankungen im fortlaufenden Herzzyklus.³⁸ Sie ist definiert als das Ausmaß der Fluktuationen des Sinusrhythmus um einen Mittelwert.³⁷ Analysiert wird dabei das Intervall zwischen zwei Herzschlägen und nicht per se die Herzfrequenz.³⁸

Da der Schrittmacher des Herzens, der Sinusknoten, den Herzrhythmus primär bestimmt, und dieser sowohl parasympathisch als auch sympathisch reguliert wird, kann das ANS das Herz direkt beeinflussen. Der Parasympathikus nimmt dabei Einfluss durch eine Acetylcholinfreisetzung am Nervus vagus und der Sympathikus durch eine Noradrenalin- und Adrenalin-Freisetzung an noradrenergen Rezeptoren am Sinusknoten.¹² Die Herzfrequenz wird somit sowohl vom Parasympathikus (vagales System) als auch dem Sympathikus reguliert. Alleine Änderungen in der sympathischen Aktivität oder dem vagalen Tonus können potenziell die Herzfrequenz verändern.¹⁵ Die komplexen Schwankungen von Herzschlag zu Herzschlag in der Herzfrequenz sind somit abhängig vom ANS.¹²

Gesunde Menschen zeichnen sich durch eine hohe HRV aus, sodass sie sich schnell an physische oder psychische Anforderungen der Umwelt adaptieren können.¹² Eine verminderte HRV ist durch eine erhöhte sympathoadrenerge, eine erhöhte HRV durch eine erhöhte parasympathische Aktivität zu erklären.³⁷ Im Ruhezustand moduliert im Wesentlichen der Parasympathikus die HRV.³⁸ Eine niedrige HRV ist assoziiert mit Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod und führt möglicherweise zu einer maladaptiven Reaktion auf Stress durch eine Suppression des Parasympathikus und eine Überaktivität des Sympathikus.¹² Weitere Erkrankungen die mit einer niedrigen HRV assoziiert sind, sind Diabetes mellitus, Alkoholerkrankung, Hypertonie, Thyreotoxikose oder auch die Einnahme von bestimmten Medikamenten.³⁷ Patienten mit schwerer depressiver Episode, Panikstörung, Schizophrenie oder Alzheimer-Erkrankung zeigten in verschiedenen Untersuchungen³⁷ eine verminderte HRV, ebenso wie Patienten mit einer Bipolaren Störung¹⁵. Die HRV ist geschlechts- und altersabhängig, bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr ist sie im Vergleich zu Männern reduziert und nimmt mit dem Alter ab.³⁷ Außerdem wird sie vom BMI, dem body mass index, und dem Menstruationszyklus beeinflusst. Laut Henry et al.¹¹ können auch Ängste die Herzfunktion und die HRV beeinflussen, ebenso wie Psychopharmaka. Basset⁹ beschreibt, dass insbesondere Antidepressiva einen möglichen Einfluss auf die HRV haben könnten und der Einfluss von Antipsychotika, antikonvulsiver Medikation, Lithium oder Anxiolytika weniger stark ausgeprägt zu sein scheint. Die HRV kann durch nicht-invasive und leicht verfügbare Methoden bestimmt werden,¹⁵ z. B. in einer 5-Minuten- oder einer 24-h-EKG-Messung.³⁷ Die HRV ist traditionell aufgeteilt in eine Zeitbereichs- und eine Frequenzbereichsanalyse.¹² Nicht-lineare Verfahren wie z.B. die *Heart Rate Turbulence* können ebenfalls zur Generierung der HRV verwendet werden.³⁷

Der Zeitbereich

Die Werte des Zeitbereichs werden statistisch aus den aufeinanderfolgenden RR-Intervallen, d.h. dem Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG, abgeleitet.¹² Alle RR-Intervalle, die auf eine Sinusknoten-Depolarisation zurückzuführen sind, werden bestimmt, sogenannte *normal-to-normal intervals* (NN).³⁸ Der geläufigste Parameter der Zeitbereichsanalyse ist die SDNN, *standard deviation of all RR intervals*,¹² die Standardabweichung der NN-Intervalle bzw. der RR-Intervalle, die über eine 5-Minuten-Ruhemessung oder in einem 24-h-EKG statistisch erfasst werden kann.³⁷ Der

SDNN-Wert sollte nur verglichen werden, wenn zur Bestimmung des Wertes gleich lange EKG-Aufzeichnungen verwendet wurden.³⁸

Weitere Parameter, wie der RMSSD und der pNN50, können aus den Differenzen angrenzender RR-Intervalle abgeleitet werden.¹² Der RMSSD ist die Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle in ms.³⁷ Der pNN50 ist der Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden.³⁸ Probleme der statistischen Ableitung können ein nicht durchgängig vorhandener Sinusrhythmus und eine schlechte Aufzeichnungsqualität sein.³⁷ Der statistischen Ableitung ist die geometrische Methode überlegen, indem die RR-Intervalle in einem Graph abgebildet werden, woraus der trianguläre Index errechnet werden kann. Dies sollte allerdings nur aus einer 24-h-Messung erfolgen, weswegen diese Methode in der vorliegenden Studie nicht verwendet wurde. Die SDNN repräsentiert v. a. sympathische Aktivität, aber nicht ausschließlich, die RMSSD und die pNN50 v. a. parasympathische Aktivität.⁸ Tabelle 5 stellt die in der Dissertation verwendeten Parameter des Zeitbereichs der HRV dar.

Tabelle 5: Ausgewählte Zeitbereichswerte der HRV.

Variable	Einheit	Beschreibung
SDNN	ms	Standardabweichung aller RR Intervallen
RMSSD	ms	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe alle Differenzen sukzessiver RR-Intervalle in ms
pNN50	%	Prozentsatz (%) aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden

Der Frequenzbereich

Der Frequenzbereich kann Aufschluss über den Einfluss des ANS auf den Sinusknoten und die sympathovagale Balance geben.³⁷ Durch die Spektralanalyse wird die Wellenform der EKG-RR-Intervalle in Frequenzbänder zerlegt, aus denen die HRV bestimmt werden kann.⁹ So werden die Signale der Herzfrequenz in unterschiedliche Frequenzbereiche eingeteilt und nach ihrer jeweiligen Leistung, der sogenannten *Power* (Varianz), quantifiziert.¹² Die Frequenzbereichsanalyse wird somit mathematisch berechnet und kann in nicht-parametrische und parametrische Methoden unterteilt werden. Als nicht-parametrische Methode wird die Fast Fourier

Transformation, FFT, verwendet.³⁸ Durch die Fast Fourier Transformation werden aus den RR-Intervallen Integrale von definierten Frequenzspektren ermittelt.³⁷ In Kurzzeitmessungen von zwei bis fünf Minuten können drei Spektralkomponenten der HRV kalkuliert werden: die *very low frequency*, VLF, die *low frequency*, LF, und die *high frequency*, HF. Aus einer 24-h-EKG-Messung kann außerdem die ULF, *ultra low frequency*, erhoben werden.³⁸ Der LF wird sowohl parasympathische als auch sympathische Aktivität zugeschrieben, während die HF hauptsächlich parasympathisch moduliert wird. Um die Balance der zwei Anteile des ANS zu ermitteln, wird die LF/HF Ratio herangezogen, die die Beziehung von LF zu HF power darstellt.¹² Thermoregulatorische Prozesse, das Renin-Angiotensin-System und vasomotorische Aktivitäten haben Einfluss auf die VLF, die dem Sympathikus zugeschrieben wird. Da die VLF sehr artefaktanfällig ist, sollte vermieden werden sie aus Kurzzeitmessungen heraus zu interpretieren.³⁷ Der LF-Anteil ist tagsüber und der HF-Anteil nachts erhöht, sodass der zirkadiane Rhythmus des Herzens in der Spektralanalyse abgebildet wird. Kontrollierte Atmung, Kältereiz im Gesicht und rotatorische Reize führen zu einer Erhöhung der HF. Stehen, leichte körperliche Aktivität, positive Emotionen, kognitive Arbeit, leicht erhöhter Blutdruck und Kipptisch-Manöver lassen die LF ansteigen.³⁷ VLF, LF und HF werden üblicherweise als absolute Werte in ms^2 angegeben. LF und HF können ebenfalls in standardisierten Einheiten angegeben werden. Dabei wird der relative Anteil beider Komponenten zur Gesamtpower minus dem VLF-Anteil dargestellt, als HF_n und LF_n . Die Darstellung von LF und HF in einer standardisierten Einheit unterstreicht den Einfluss des Parasympathikus und des Sympathikus auf die HRV.³⁸ Die in der Dissertation verwendeten Parameter des Frequenzbereichs der HRV sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Ausgewählte Frequenzbereichswerte der HRV.

Variable	Einheit	Beschreibung	Frequenzbereich
VLF	ms^2	Leistung im very low frequency Bereich	$\leq 0,04$ Hz
LF	ms^2	Leistung im low frequency Bereich	0,04-0,15 Hz
HF	ms^2	Leistung im high frequency Bereich	0,15-0,4 Hz
LF/HF	ms^2	Ratio LF [ms^2] / HF [ms^2]	

4.3.3. Andere physiologische Parameter

Hautleitwert

Die Elektrodermale Aktivität (EDA) oder GSR (*galvanic skin response*) beschreibt Veränderungen der Leitfähigkeit und der Potentiale der Haut.³⁹ Der GSR ist bezogen auf die Aktivität des ANS ein häufig abgeleiteter Parameter. Er wird durch die Aktivitäten der Schweißdrüsen bestimmt, die nur sympathisch innerviert werden,³⁴ und steht daher für den sympathischen Teil des ANS. Der Sympathikus führt zu einer Sekretionssteigerung der Schweißdrüsen z. B. in Stresssituationen³⁴ und der GSR steigt mit der Schweißdrüsenaktivität an.³⁹ Der GSR kann durch eine außerhalb des Körpers liegende Spannung abgeleitet werden, durch eine sogenannte exosomatische Messung. Bei konstanter Spannung wird direkt die Hautleitfähigkeit (SC, *skin conductance*) gemessen, bei konstantem zugeführtem Strom der Hautwiderstand (SR). Eine äußere Hautreizung, respiratorische und thermoregulatorische Einflüsse können zu Artefakten bei der Messung führen, ebenso wie Bewegungen. Die Hand, an der der Hautleitwert abgeleitet wird, sollte daher in Ruhestellung sein. Der Hautleitwert wird in μS (Mikrosiemens) angegeben.³⁹

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz bzw. die Herzrate (englisch: *heart rate*) ist definiert als die Anzahl der Herzaktionen pro Minute. In Ruhe liegt die Herzfrequenz eines Erwachsenen zwischen 60 und 80 Schlägen in der Minute (S/min). Allerdings können bei ausdauertrainierten Menschen die Herzfrequenzen auch unterhalb von 50/min liegen. Bei Belastung kann die Herzfrequenz bis zu einem Maximum ansteigen, das maßgeblich von dem Lebensalter bestimmt wird.⁴⁰ Dabei wird sie sowohl vom Parasympathikus als auch dem Sympathikus reguliert. Alleine Änderungen in der sympathischen Aktivität oder dem vagalen Tonus können potenziell die Herzfrequenz verändern.¹⁵ Dabei führt die Aktivierung des Sympathikus zu einer Herzfrequenzsteigerung und die Aktivierung des Parasympathikus zur einer Herzfrequenzabsenkung.³⁰ Die komplexen Schwankungen von Herzschlag zu Herzschlag in der Herzfrequenz sind somit abhängig vom ANS.¹²

Atemfrequenz

Die Atemfrequenz (englisch: *respiratory rate*) ist die Anzahl der Atemzüge pro Zeiteinheit.⁴⁰ Sie ist sehr individuell, da sie vielen Schwankungen unterliegt. In Ruhe variiert sie bei Erwachsenen zwischen 7-20 Atemzügen in der Minute. Sie steigt an mit

körperlicher Belastung und kann bei Störungen der Atmung erniedrigt oder erhöht sein.⁴¹

Hauttemperatur

Die Haut- oder Körpertemperatur (englisch: *body temperature*) ist im engeren Sinne die Körperkerntemperatur (normal ca. 37°C). Durch die Konstriktion der Blutgefäße bei sympathischer Aktivierung sinkt die Hauttemperatur.³⁴ Gemessen werden kann diese durch verschiedene Methoden, u. a. als Oberflächentemperatur der Haut axillär oder rektal. Diese ist in der Regel um 0,5-1°C niedriger als die Kerntemperatur.⁴⁰

4.3.4. Aktueller Forschungsstand

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass die HRV im Vergleich zu Gesunden bei Menschen mit Bipolarer Störung reduziert ist.^{9,12,14-16} Cohen et al.¹⁶ fand bei euthymen Bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden in ihrer Untersuchung eine Reduktion der SDNN, TP und LF/HF ratio und gleichzeitig eine erhöhte HF. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der abgeleiteten mittleren HR und der Atemfrequenz (Range 13-17 cycles/min). Henry et al.¹² beschrieben in einer 5-Minuten-Ruhemessung bei stationären manischen Patienten im Vergleich zu Gesunden ebenfalls eine Reduktion der HRV. Es ergab sich in der Untersuchung eine signifikante Reduktion der Werte des Zeitbereichs, der RMSSD und der pNN50, und ein Trend bezüglich einer Reduktion der SDNN, sowie signifikant erniedrigte Werte des Frequenzbereichs, und zwar der HFn und gleichzeitig eine Erhöhung der LF/HF Ratio. Die Reduktion dieser Werte spiegeln, laut Autoren, v. a. eine parasympathische Suppression wider. Lee et al.¹⁴ zeigten in ihrer Studie, dass bipolare Patienten in einer "subsyndromalen" depressiven Phase in einer 5 min. EKG-Ruhemessung eine niedrigere HRV als Gesunde zeigten. So waren die SDNN, pNN50, die Gesamtleistung und die VLF niedriger. Es ergab sich außerdem ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome der bipolaren Patienten und einer reduzierten HRV. Gruber et al.⁴² untersuchten in einer Studie den Hochfrequenzbereich der HRV (HRV-HF) bei Bipolaren Patienten (Bipolar I) in Remission im Vergleich zu Patienten mit MDD (*Major depression disorder*) in Remission und gesunden Kontrollen in einem konsekutiven ambulanten 6-Tage-Intervall. Hierbei beschrieben sie keinen signifikanten Unterschied in dem Mittelwert der HRV-HF, aber eine größere Instabilität der HRV-HF (sogenannte HRV-HFSD) im Sinne von intraindividuellen Variationen in der HRV-HF. Neben der HRV-HF wurden außerdem die Herzfrequenz (HR), die Atemfrequenz (RESP) und die

Hauttemperatur (SKT) gemessen, wobei sich hier keine Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen zeigten. Voggt et al.⁴³ fanden im Vergleich von Gesunden und bipolar Erkrankten (Bipolar I und Bipolar II, euthym) eine signifikante Reduktion der HRV (SDNN). Die Patienten waren größtenteils mediziert. Die HRV wurde in einer 30-minütigen Ruhemessung abgeleitet. BMI, Alter, Geschlecht, Rauchen sowie Alkohol- und Koffeinkonsum wurden ebenfalls abgeleitet. Quintana et al.⁴⁴ fanden ebenfalls eine reduzierte HRV bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden. Dabei unterschied sich die HRV nicht im Hinblick auf bipolar und schizophran Erkrankte, es zeigte sich aber ein Trend, dass Patienten mit erniedrigter HRV schwerere psychotische Symptome in beiden Erkrankungen hatten. Basset et al.³³ untersuchten die HRV bei Bipolaren Patienten (Bipolar I) in Remission im Vergleich zu MDD und Gesunden während einer Bettzeit-Periode. In einer univariaten Analyse waren die RMSSD, die SDNN und die pNN50 niedriger in beiden Patientengruppen (Bipolar I und MDD) im Vergleich zu den Gesunden. Unter Einschluss von Kovariablen (u.a. Alter, Geschlecht) verblieben die RMSSD und SDNN signifikant. Unter einem um den Einfluss der Medikation erweiterten multivariaten Model verblieb, bezogen auf die Patientengruppe mit Bipolar I, die RMSSD signifikant verändert zur Kontrolle. In der univariaten Analyse des Frequenzbereichs zeigten sich signifikante Unterschiede in der HF und LF für beide Patientengruppen. Unter Einschluss von Kovariablen und in der multivariaten Analyse ergaben sich keine solcher Unterschiede mehr für Bipolar I. Bassett et al.³³ schloss aus den Ergebnissen eine signifikante Reduktion der parasympathischen Aktivität, insbesondere abgeleitet durch die Reduktion der RMSSD, trotz voller klinischer Remission bei Bipolaren Patienten. Laut Autor könnte die autonome Dysregulation dem Beginn einer Stimmungserkrankung vorausgehen, ein Prodrom oder aber auch eine nichtspezifische Folge auf die wiederkehrende Erkrankung sein. Bassett⁹ fasste in einer Review zur HRV bei bipolaren und depressiven Erkrankungen zusammen, dass verschiedene Studien Hinweise für eine autonome Dysfunktion, gemessen durch die Werte der HRV, aufzeigen. Die Ergebnisse der Forschung geben Hinweise für eine negative Assoziation zwischen HRV und Stimmungserkrankungen, insbesondere für eine Dysregulation der parasympathischen Aktivität. Gleichzeitig gebe es eine große Variation an Ergebnissen und Kritik bzgl. der Validität der davon abgeleiteten Interpretationen, die ein definitives Fazit schwierig machen würden. Neuere Untersuchungen geben Hinweise dafür, dass Änderungen in der HRV abhängig von der aktuellen Episode sein

könnten. So beschrieb Faurholt-Jesper et al.¹³, dass die HRV bei Menschen mit manischer Episode im Vergleich zu Menschen mit depressiver Episode oder euthymer Stimmungslage erhöht war, wobei es keinen Unterschied zwischen der depressiven und der euthymer Phase gab. Die Frage ist noch ungeklärt, ob Veränderungen der HRV eine Ursache oder eine Konsequenz der Bipolaren Störung sind. Letztendlich stellt die HRV bei Bipolarer Störung einen wichtigen Parameter dar, um die Funktion des ANS und gleichzeitig das Risiko von Herz-Kreislaufkrankheiten zu überprüfen.

Bzgl. anderer physiologischer Parameter berichtete Levy¹⁷, wie bereits im Abschnitt 4.2.2. erwähnt, im Vergleich zwischen einer euthymer bipolaren Patientengruppe und einer gesunden Gruppe Unterschiede bei physiologischen Parametern und zwar der Fingertemperatur, der Herzfrequenz und der GSR in einer Baseline Erfassung sowie während kognitiver Aufgaben. Die Herzfrequenz war in dieser Studie bei Bipolaren Patienten in der Ruhemessung signifikant erhöht, die Fingertemperatur signifikant erniedrigt und die GSR signifikant erhöht. Die Herzfrequenz und die GSR sind bei der Patientengruppe während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben signifikant deutlicher angestiegen, die Hauttemperatur deutlicher abgesunken. Das Ausmaß der Veränderungen der physiologischen Parameter zwischen Ruhe und Testperiode waren bei den bipolar Erkrankten signifikant größer im Vergleich zu den Veränderungen bei den Gesunden. Es ergaben sich Korrelationen zwischen verschiedenen kognitiven Tests und den Veränderungen in der physiologischen Erregung von der Baseline Erfassung zur Testperiode. Die Ergebnisse unterstützen laut Autor die Hypothese, dass akute Angstsymptome getriggert durch kognitive Herausforderungen, kognitive Funktionen beeinträchtigen könnten. Die Studie zeigt damit Hinweise dafür, dass eine höhere Erregung im ANS mit schlechteren kognitiven Leistungen verbunden ist. Bzgl. Stimmungserkrankungen wie der Bipolaren Störung gibt es einerseits Hinweise dafür, dass die GSR sich im Vergleich zu Gesunden nicht unterscheidet, andererseits gibt es ebenso viele Studien die Hinweise dafür geben, dass es Unterschiede gibt. Manche Studien beschreiben das GSR Profil von Patienten mit Stimmungserkrankungen als „flach“ oder „unberechenbarer“ aufgrund von plötzlichen Reaktionen ohne Provokation, was ein Hinweis für einen Mangel an Stabilität bei emotionalen Prozessen sein könnte.⁴⁵

4.4. Schlussfolgerung und Herleitung der Fragestellung

Trotz Remission gibt es Hinweise dafür, dass bipolare Patienten überdauernde Beeinträchtigungen zeigen, die nicht nur mit klinischen Zuständen assoziiert sind, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Zusammenfassung kognitiver und physiologischer Auffälligkeiten.

Parameter	Bipolare Störung in Remission	Gesunde
HRV	Reduziert ^{9,14-16}	normal
Hautleitwert / GSR	Erhöht oder normal ^{17,42}	normal
Herzfrequenz	Erhöht oder normal ^{17,42}	normal
Atemfrequenz	Normal ^{16,42}	normal
Hauttemperatur	Erniedrigt oder normal ¹⁷	normal
Verbale episodische Gedächtnisleistung	Defizite ^{5-8,28}	normal
Nonverbale episodische Gedächtnisleistung	Defizite ^{5,8}	normal
Aufmerksamkeit	Defizite ^{6,28}	normal
Exekutive Funktionen	Defizite ^{6,28}	normal

Neben den Auffälligkeiten physiologischer Parameter wie einer reduzierten HRV und kognitiver Defizite werden bei remittierten Patienten mit Bipolarer Störung in verschiedenen Studien auch subsyndromale Symptome beschrieben, wie z.B. eine depressive Symptomatik.¹⁴ So berichtete Lee et al.¹⁴, dass die HRV bei subsyndromalen depressiven (definiert als Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) < 10) bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden reduziert war. In dieser Studie ergaben sich außerdem signifikante negative Korrelationen zwischen dem CGI-S Score (Clinical Global Impression-Severity) und der SDNN, der RMSSD, der pNN50, der VLF, der LF und der HF (u. a.). Die Reduktion der HRV scheint laut Autoren demnach mit der Schwere der klinisch remittierten Bipolaren Depression bei bipolaren Patienten zu korrelieren. Lee et al.¹⁴ wiesen darauf hin, dass es bereits Hinweise bei unipolarer Depression dafür gebe, dass die Schwere der Depression positiv mit der Reduktion der HRV korreliert. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass die reduzierte HRV subklinische depressive Symptome widerspiegeln und als Indikator für die subsyndromale Phase einer Bipolaren Störung verwendet werden könnte. Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass eine reduzierte HRV kognitive

Defizite begleitet. Levy³² gruppierte bipolare Patienten in Remission je nach An- oder Abwesenheit von einer vorangegangenen psychotischen Episode in eine Gruppe der hohen Erkrankungsschwere und einer niedrigen Erkrankungsschwere ein. Beide Patientengruppen scorten signifikant höher im BDI-II, im YMRS und im Trait-Teil des STAI (STAI-T) als die Gesunden. Die Patienten mit einer höheren Erkrankungsschwere scorten höher im Trait-Teil des STAI, schnitten außerdem schlechter in einer Computer-basierten neuropsychologischen Batterie ab, und wiesen gleichzeitig eine reduziertere HRV auf als die mit der niedrigeren Erkrankungsschwere. Kognitive Beeinträchtigung, allgemeine Ängstlichkeit, ein schwerer Erkrankungsverlauf und eine reduzierte HRV würden demnach laut Autor miteinander auftreten. In affektiven Episoden scheint die HRV darüber hinaus mit den jeweiligen psychopathologischen Symptomen zu korrelieren. Bei Bipolaren Patienten in manischer Episode fanden Chang et al.¹¹ einen positiven Zusammenhang zwischen dem Gesamtwert des YMRS und dem CGI-S-Score und der LF/HF Ratio und eine negative Korrelation mit der HF-HRV. Keine Zusammenhänge waren in der Studie hingegen bei der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) mit den Werten der HRV zu finden. Faurholt-Jepsen et al.¹³ beschrieben in ihrer Studie bei Bipolaren Patienten in verschiedenen affektiven Episoden (manisch, depressiv und euthym) eine negative Korrelation zwischen der HRV und der Schwere von depressiven Symptomen, abgeleitet durch den HDRS-17 ("Hamilton Depression Rating Scale 17 items"), und außerdem eine positive Korrelation zwischen der Schwere der manischen Symptome und der HRV (eine positive Korrelation zwischen der HRV und dem YMRS). Die Autoren schlussfolgerten in ihrer Studie, dass die HRV auch verändert zu sein scheint zwischen den verschiedenen affektiven Zuständen und ein potentielles State-Merkmal für die Erkrankung repräsentieren könnte.

Alles in allem beschäftigen wir uns in der vorliegenden Arbeit mit der Frage, ob kognitive Defizite und eine Dysfunktion des ANS, insbesondere eine reduzierte HRV, akute Episoden überdauern und auch in Remission vorkommen, was in Bezug auf die kognitiven Defizite das ätiologische Konzept als Trait Merkmal der Erkrankung unterstützen würde.⁶ Eine reduzierte HRV wiederum wäre von Bedeutung, da sie einerseits ein Zeichen für eine maladaptive Reaktion auf Stress sein könnte,¹⁴ und dadurch womöglich schlechtere Lernleistungen noch exazerbieren könnte, und andererseits auch das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Bipolarer Störung

erklären könnte.³⁷ Ebenso untersuchen wir, ob eine höhere Erregung im ANS abgeleitet durch die physiologischen Parameter zu schlechteren Lernleistungen bei remittierten bipolaren Patienten führt. Wir überprüfen außerdem ob residuale depressive oder manische Symptome und eine erhöhte State-Angst als Zeichen für ein erhöhtes Stresserleben kognitive Defizite weiter verschärfen. Zudem untersuchen wir ob eine erhöhte State-Angst mit einer Erregung im ANS im Sinne von veränderten physiologischen Parametern und einer Dysbalance im ANS im Sinne einer reduzierten HRV einhergeht. Außerdem wird geprüft, ob eine reduzierte HRV sowie veränderte physiologische Parameter mit unterschwelligen depressiven oder manischen Symptomen vergegenwärtigt sind. Wir untersuchen folglich bei klinisch remittierten bipolaren Patienten die Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und einer veränderten HRV bzw. physiologischen Parametern, und zwischen ihnen und der individuellen Psychopathologie.

4.5. Hypothesen der Dissertation

Folgende Hypothesen wurden in der Dissertation überprüft:

Hypothese 1: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte Herzratenvariabilität.

Hypothese 2: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe veränderte physiologische Parameter während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben.

Hypothese 3: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Beeinträchtigungen in den Tests zur kognitiven Leistungsfähigkeit, die die Bereiche Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und episodisches Gedächtnis widerspiegeln.

Hypothese 4: Wir erwarten einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und den physiologischen Parametern in dem Sinne, dass eine niedrige HRV und veränderte andere physiologische Parameter mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gruppe der bipolaren Patienten in Remission zusammenhängen.

Hypothese 5: Wir erwarten, dass eine höhere State-Angst im Sinne von einem höheren Stresserleben und erhöhte depressive oder manische Werte in der individuellen

Psychopathologie mit schlechteren Ergebnissen in den Testaufgaben zur kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gruppe der bipolaren Patienten assoziiert sind.

Hypothese 6: Wir erwarten einen Zusammenhang zwischen einer höheren State-Angst als Zeichen für ein höheres Stresserleben und höheren depressiven oder manischen Werten in der individuellen Psychopathologie und einer reduzierten HRV bzw. veränderten physiologischen Parametern.

5. Methoden

5.1. Forschungsdesign

Die vorliegende Untersuchung war Teil einer größeren Studie mit dem Titel „Psychometrische und neurophysiologische Korrelate des episodischen Gedächtnisses bei Patienten mit Bipolarer affektiver Störung“ (Ethik-Geschäftsnummer: 317/08). Es handelte sich um ein zweigliedriges Forschungsdesign aus remittiert bipolaren Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Die Studie wurde an zwei verschiedenen Messzeitpunkten durchgeführt. Die Untersuchungen, die Gegenstand der vorliegenden Dissertationsschrift sind, beziehen sich auf den ersten Messzeitpunkt. Zusätzlich wurden neurophysiologische Messungen am Brain Imaging Center (BIC) am Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe-Universität im Rahmen der Studie am zweiten Messtermin durchgeführt. Diese sind jedoch nicht Teil der vorliegenden Dissertationsschrift. Die remittiert bipolaren Patienten wurden beim ersten Messzeitpunkt hinsichtlich ihrer physiologischen Parameter bei kognitiven Aufgaben verglichen. Erfasst wurde die körperliche Erregung als abhängige Variable, operationalisiert über verschiedene physiologische Parameter. Diese sollen abhängig von der unabhängigen Variablen Störung, operationalisiert über Gruppen aus remittierten bipolaren Patienten und gesunden Kontrollen, variieren.

5.2. Untersuchungsablauf

In der Studie wurden 26 ambulante Patienten mit remittierter Bipolarer Störung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Frankfurt der Goethe-Universität integriert und dazu 25 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert, die sich in Alter, Geschlecht und Bildungsjahren glichen. Die Untersuchungen wurden in einem ruhigen temperaturstabilen Untersuchungsraum in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main durchgeführt. Die Bedingungen wurden für alle Studienteilnehmer durch Standardisierung des Untersuchungsablaufes, der Instruktionen und der Untersuchungsräumlichkeiten angeglichen. Die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie setzten sich aus einer umfassenden Aufklärung über den Untersuchungsablauf, dem Verständnis der Probanden für die Untersuchung und einer Einverständniserklärung zusammen. Die Untersuchung fand in zwei Teilen statt. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über den Untersuchungsablauf.

Tabelle 8: Übersicht Untersuchungsablauf.

Untersuchungsablauf
Patienten-Information und Einverständniserklärung
allgemeine Anamnese Erkrankungsanamnese
SKID I und II
Kognitive Tests: o TLD o TMT o MWT-B
<i>Pause</i>
State-Teil des STAI
Instruktion bzgl. der physiologischen Parameter und Testdurchlauf
Ruhemessung 1
Nonverbales Lernen Teil 1
Verbales Lernen
Nonverbale Wiedergabe Teil 1
<i>Pause</i>
SCL-90 und PANAS
Verbale Wiedergabe
<i>Pause</i>
Nonverbales Lernen Teil 2
<i>Pause</i>
BDI und BRMAS
Nonverbale Wiedergabe 2
Ruhemessung 2

Anmerkungen: SKID I und II, Strukturiertes Klinisches Interview I und II, TLD, Turm von London, TMT, Trail Making Test, MWT-B, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest, STAI, State-Trait-Angstinventar, SCL-90-R, Symptom-Checkliste, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala.

Im ersten Teil wurde zu Beginn bei allen Probanden eine Anamnese erhoben, in welcher Alter, Geschlecht und Bildungsstatus der Probanden und ihrer Eltern sowie neurologische und psychiatrische Erkrankungen in der Familie erfragt wurden. Der Bildungsstatus wurde anhand eines Bildungsgrades angegeben, der aus der Summe der Schulbildung, Ausbildung bzw. Studium und Weiterbildung seitens der Untersucher errechnet wurde. Der Bildungsgrad spiegelte letztendlich die Bildung in Jahren wider. Der Höchstwert des Bildungsgrades waren 18 Bildungsjahre (abgeschlossenes Hochschulstudium + 13 Jahre Abitur).

Bei der Patientengruppe wurde außerdem eine ausführliche Medikamentenanamnese sowie eine Erfassung der Krankheitsgeschichte erhoben. Dabei wurde nach dem Ersterkrankungsalter, den Erkrankungsjahren, dem ersten Klinikaufenthalt, der Anzahl der Klinikaufenthalte und der Summe der manischen Episoden sowie der depressiven Episoden und der Episoden insgesamt gefragt. Aus den Angaben der Medikamentenanamnese wurde der sogenannte Medikationsindex errechnet, der sich aus der Summe der eingenommenen Medikamente, und zwar der Stimmungsstabilisatoren, Antidepressiva, Antipsychotika und Anxiolytika, ergab, (nähere Erläuterungen hierzu unter Kapitel 5.5. „Medikationsindex“).

Die Probanden erhielten das Strukturierte Klinische Interview II (SKID-II),⁴⁶ durch welches sichergestellt wurde, dass keine Persönlichkeitsstörungen vorlagen. Mit dem Strukturierten Klinischen Interview I (SKID I) wurde außerdem sowohl nach einer depressiven als auch nach einer manischen Symptomatik gefragt.⁴⁶ Basierend auf den Diagnosekriterien der ICD-10 und den klinischen Interviews konnte eine akute Symptomatik bei der Patientengruppe ausgeschlossen und die Remission sichergestellt werden.

Anschließend folgten Untersuchungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit. Begonnen wurde mit der Durchführung des Turm von London⁴⁷ gefolgt von dem Trail Making Test A und B¹ und zuletzt dem Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B).⁴⁸ Nachfolgend erfolgte die Erhebung der State-Angst oder Angst als aktueller Zustand anhand der State-Teil des State-Trait-Angstinventar (STAI).⁴⁹

Der zweite Abschnitt der Untersuchung umfasste 6 Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer bei gleichzeitiger Ableitung von physiologischen Parametern. Dafür wurden die Probanden für die Ableitung der physiologischen Parameter mit den Messinstrumenten verbunden (nähere Erläuterungen hierzu unter Punkt 5.3. „Messung der physiologischen Parameter“).

Zwischen den Aufgaben erfolgte die Erhebung der individuellen Psychopathologie, welche durch verschiedene Instrumente erhoben wurde: das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II),² die Bech-Rafaelsen-Manie-Skala (BRMAS),³ den positive and negative affective schedule (PANAS)⁵⁰ und die Symptom-Checkliste (SCL-90-R).⁵¹ Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die verwendeten Instrumente und Testverfahren.

Tabelle 9: Verwendete Instrumente.

Verwendete Instrumente	Hauptuntersuchungsmerkmale
Anamnesebogen	Alter, Bildung, neurologische und psychiatrische Erkrankungen in der Familie
TMT - TMT A - TMT B	Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit Exekutive Funktionen
TL-D	Exekutive Funktionen
MWT-B	Intelligenzdiagnostik
Verbale Lern- und Wiedergabeaufgabe am Computer - verbale Leistung im Wiedererkennen - Reaktionszeit	Verbales Lernen und Gedächtnis Aufmerksamkeit
Nonverbale Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer - nonverbale Leistungen im Wiedererkennen - Reaktionszeiten	Nonverbales Lernen und Gedächtnis Aufmerksamkeit
BDI-II	Depressionsdiagnostik
BRMAS	Maniediagnostik
PANAS	Positive / Negative Affekterhebung
SCL-90-R - GSI - DEP	Allgemeine Symptomerhebung allgemeine psychische Belastung Depressivität
State-Teil des STAI	Angstinventar
SKID I und II	Strukturiertes klinisches Interview

Anmerkungen: TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London, MWT-B, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest, BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, SCL-90-R, Symptom-Checkliste, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, STAI, State-Trait-Angstinventar, SKID I und II, Strukturiertes Klinisches Interview I und II.

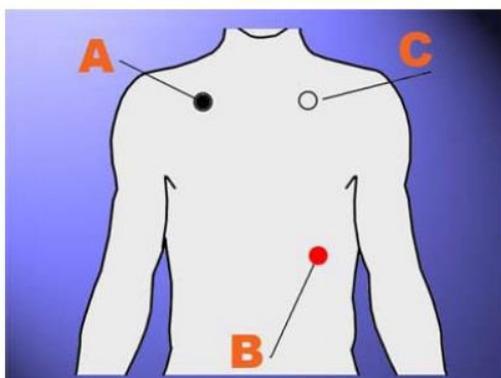
5.3. Messmethoden

5.3.1. Messung der physiologischen Parameter

Zur Überprüfung des ANS wurden verschiedene physiologische Parameter untersucht: Herzfrequenz, Atemfrequenz, Hautleitwert und Hauttemperatur sowie die HRV. Die physiologischen Parameter wurden im zweiten Teil der Untersuchung unter stabilen Bedingungen abgeleitet. Beide Gruppen hielten zuvor eine 12 h Nikotin- und Kaffeinkarenz ein und betätigten sich nicht sportlich. Bis auf die HRV wurden die physiologischen Parameter, während die Probanden die Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer zum episodischen Gedächtnis absolvierten,

abgeleitet. Die HRV wurde in einer 5-minütigen Ruhemessung erhoben (Ruhemessung 2). Die Parameter wurden durch ein Biofeedback Handgerät Biotrace+ der NeXus-Linie der Firma Mind Media abgeleitet.⁵² Die Probanden erhielten kein Feedback über ihre physiologischen Funktionen, da es nicht als Biofeedback, sondern zur Ableitung und Aufzeichnung der Parameter genutzt wurde. Die physiologischen Parameter wurden anhand der zugehörigen Biotrace+ Software der Firma Mind Media analysiert. Für die Ableitung der Atemfrequenz erhielten die Probanden einen Atemgürtel, welcher um den Brustkorb der Probanden angebracht wurde. Zur Ermittlung der Herzfrequenz wurden drei Elektroden direkt auf die Haut aufgeklebt: Eine Elektrode unter dem Schlüsselbein rechts und links sowie eine Elektrode unter der linken Brust, jeweils in der Medioclavikularlinie (siehe Abbildung 3). Der Hautleitwert wurde durch Fingerelektroden (Ag-AgCl-Elektroden) distal an Digitus II und IV (Zeige- und Ringfinger) der linken Hand bei Rechtshändern abgeleitet, nachdem zuvor 0.03 M Natriumchlorid Gel aufgetragen worden war. Die Hauttemperatur wurde durch einen Hautsensor am Mittelfinger der linken Hand bei Rechtshändern bestimmt (siehe Abbildung 4). Bei Linkshändern wurden Hauttemperatur und Hautleitwert an der rechten Hand abgeleitet. Die Kurven der physiologischen Parameter wurden auf ihre Richtigkeit und die Elektroden auf ihre Funktion hin manuell vom Versuchsleiter überprüft. Alle Probanden wurden durch Standardisierung der Verkabelung, des Ablaufs und der Instruktionen gleichbehandelt. Die Untersuchungen wurden, wie bereits oben ausgeführt, in demselben ruhigen Raum durchgeführt. Abbildung 5 zeigt den Kurvenüberblick am Computer der abgeleiteten physiologischen Parameter.

Abbildung 3: Herzfrequenz Elektroden⁵³.

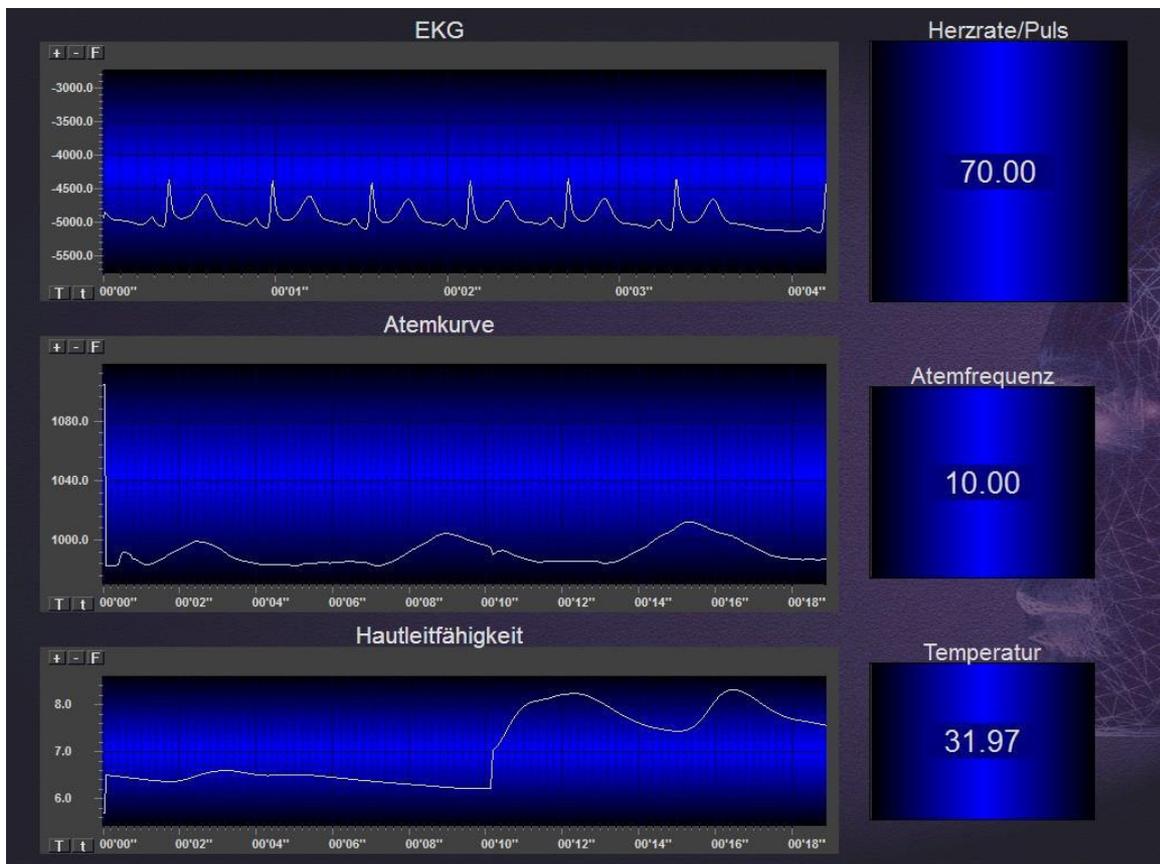


A = negative Elektrode, B = positive Elektrode, C = Erdung

Abbildung 4: Hauttemperatur und Hautleitwert Elektroden⁵².



Abbildung 5: Beispiel Kurvenüberblick der physiologischen Parameter⁵².



5.3.2. Testverfahren

5.3.3. Episodische Gedächtnisleistung

Zur Überprüfung der episodischen Gedächtnisleistung wurde ein Paradigma entwickelt, das verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben am Computer beinhaltet. Zur Erstellung der verbalen Lernaufgaben wurde die Lernliste des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT)⁵⁴ benutzt, die in drei Parallelversionen vorliegt. Die Lernlisten des VLMT wurden um Items erweitert, die aus den ins Deutsche

übersetzten Items der Parallelversionen des englischsprachigen Auditory Verbal Learning Test (AVLT) von Shapiro und Harrison⁵⁵ stammen. Diese Items hatten keinen semantischen oder phonetischen Zusammenhang zu den übrigen Items. Durch die Erweiterung der Items konnte der Umfang der Aufgaben vergrößert werden. So wurden insgesamt drei verbale Lernlisten aus 20 ein- bis zweisilbigen Wörtern entwickelt. Die Listen für das Wiedererkennen enthielten 20 zusätzliche Distraktorwörter, die etwa zur Hälfte in semantischer Relation zum Zielitem standen. Die Distraktorwörter wurden aus den Distraktoren der Interferenzliste des VLMT⁵⁴ und seiner Parallelversionen, aus Übersetzungen der Items von Shapiro und Harrison⁵⁵ und aus Wörtern aus dem COGPACK^{®56} zusammengestellt. In der vorliegenden Dissertation wurde nur die erste der drei entwickelten verbalen Lern- und Wiedererkennenslisten verwendet, die anderen Lernlisten wurden für den fMRT-Teil der Studie benutzt. Für die nonverbalen Lern- und Wiedergabeaufgaben wurden zehn abstrakte, geometrische Figuren, angelehnt an die Standard Progressive Matrices (SPM)⁵⁷, verwendet. Die Wiedererkennensliste bestand dementsprechend aus 20 Figuren. Die Distraktoren wurden anhand der Zielitems leicht abgewandelt entwickelt. Insgesamt wurden vier nonverbale Lern- und Wiedererkennenslisten erstellt, wobei in der vorliegenden Dissertationsschrift nur zwei davon verwendet wurden. Mithilfe des Software-Programms Presentation^{®58} wurden die Wörter bzw. Figuren am Computer präsentiert.

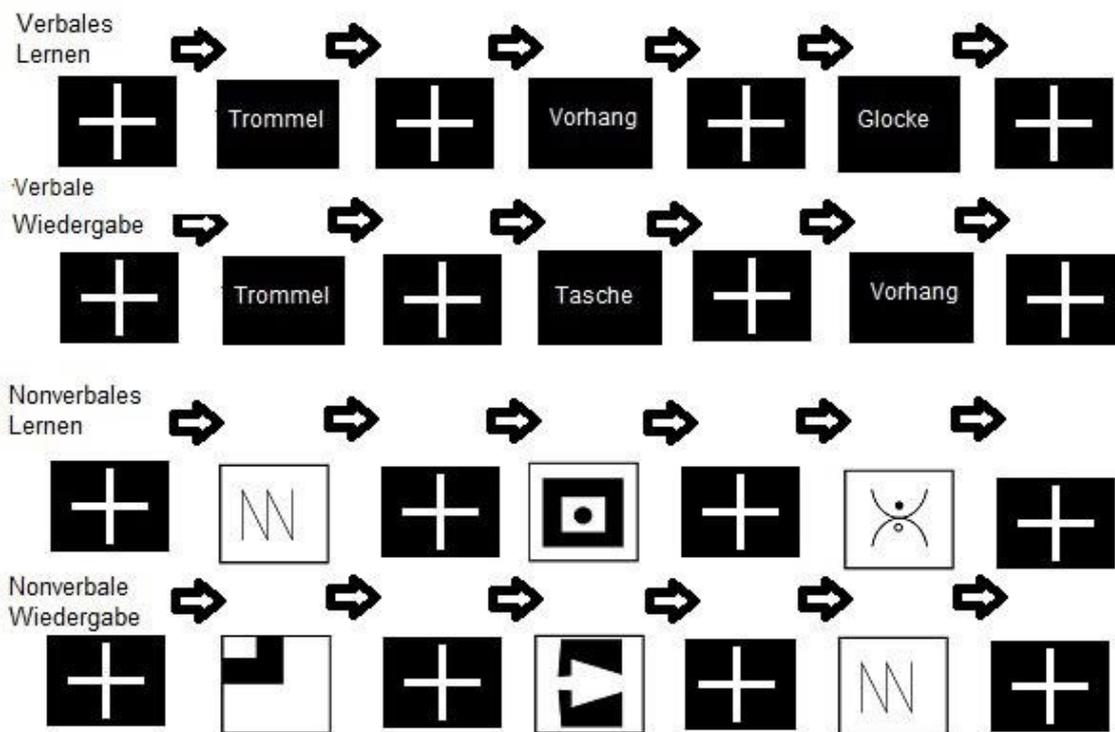
Zusammengefasst wurden in der Dissertationsschrift sechs Lern- und Wiedergabeaufgaben verwendet, und zwar nonverbales Lernen 1, verbales Lernen, nonverbale Wiedergabe 1, verbale Wiedergabe, nonverbales Lernen 2 und nonverbale Wiedergabe 2. Gleichzeitig wurden während der Bearbeitung dieser Aufgaben am Computer die physiologischen Parameter Hautleitwert, Hauttemperatur, Atemfrequenz und Herzfrequenz abgeleitet (siehe Kapitel 5.3. „Messung der physiologischen Parameter“).

Der genaue Ablauf der Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer war wie folgt: Die Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer wurden von dem Versuchsleiter instruiert. Es erfolgte je ein Durchgang bzw. eine Sitzung, in dem die Probanden Wörter bzw. Formen erlernen sollten sowie ein weiterer Durchgang, in dem diese Wörter und Formen unter den anderen Distraktoren wiedererkannt werden mussten. Die Probanden sollten anhand der Maustasten in den Sitzungen des

Wiedergebens entscheiden, ob präsentierte Wörter/Formen in den vorherigen Lerndurchgängen gezeigt wurden. Hierbei stand die linke Maustaste für „Ja“ und die rechte Maustaste für „Nein“. Zunächst wurde eine Testaufgabe durchgeführt, in der die Funktion der Maus überprüft sowie das Verständnis der Probanden für die Aufgaben und die Funktion der einzelnen physiologischen Ableitungen sichergestellt wurde. Danach folgte eine 5-minütige Ruhemessung, in der die Probanden an nichts Bestimmtes denken, sich möglichst entspannen und auf ein Fixationskreuz, das auf dem Bildschirm des Laptops präsentiert wurde, schauen sollten. Die folgenden Sitzungen begannen jeweils mit dem Erscheinen des Fixationskreuzes für acht Sekunden. Dieses folgte auch zwischen allen Präsentationen von Wörtern und Formen, hier war die Sekundenzahl des Fixationskreuzes allerdings unterschiedlich lang und zwar randomisiert für acht, für zehn oder für zwölf Sekunden. Diese Randomisierung war wichtig für den zweiten Teil der Studie, den fMRT Teil – der nicht Teil der vorliegenden Dissertation ist – und das Inter-Stimulus Intervall, das bei fMRT-Messungen angewandt wird. Jedes Wort bzw. jede Form wurde für zwei Sekunden präsentiert. Hieraus ergaben sich die im Folgenden aufgeführten Zeiteinheiten der Sitzungen: Die erste Aufgabe war eine nonverbale Lernaufgabe, die 2.14 Minuten lang war und in der zehn Figuren präsentiert wurden, die sich die Probanden merken sollten. Daraufhin folgte die erste verbale Lernaufgabe, die 3.58 Minuten lang war und in der 20 Wörter präsentiert wurden, die sich die Probanden merken sollten. Danach folgte die erste nonverbale Wiedergabeaufgabe, in der die Probanden mit Hilfe des Mausklicks entscheiden mussten, welche von den 20 Figuren bei der Lernaufgabe dabei gewesen waren und welche nicht. Die Abfrage dauerte 4.04 Minuten. Anschließend folgte die verbale Abfrage, die 7.44 Minuten lang war und in der die Probanden erneut via Mausklick entscheiden mussten, welche Wörter sie zuvor erlernt hatten. Im Anschluss wurden die zehn neuen Figuren in einem zweiten nonverbalen Lerndurchgang gezeigt, die sich die Probanden wieder einprägen sollten. Im Anschluss daran folgte die letzte Abfrage des nonverbalen Durchgangs, in dem sich die Probanden wieder anhand des Mausklicks entscheiden mussten, ob sie die Figuren beim Lerndurchgang erlernt hatten. Zum Schluss folgte eine weitere 5-minütige Ruhemessung, in der sich die Probanden entspannt hinsetzen und auf das Kreuz auf dem Bildschirm des Laptops schauen sollten.

Abbildung 6 stellt beispielhaft das verbale und nonverbale Lernen und Wiedererkennen des episodischen Paradigmas dar.

Abbildung 6: Verbales Lernen und Wiedergabe, nonverbales Lernen und Wiedergabe.



Die Ergebnisse dieser Aufgaben wurden als Leistung im Wiedererkennen definiert und weiterverarbeitet. Dabei wurde nicht zwischen Ziel- und Distraktor-Item unterschieden, sondern die Anzahl an richtig erkannten und falsch abgewiesenen Wörtern bzw. Formen als Leistung im Wiedererkennen berechnet. Außerdem wurde die Reaktionszeit in den Durchgängen des Wiedererkennens aufgezeichnet.

5.3.4. Individuelle Psychopathologie

Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)

Das Beck-Depressions-Inventar II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, mit dem der Schweregrad einer Depression in den letzten zwei Wochen erfasst werden kann. Dafür werden folgende 21 Items verwendet: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessensverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderungen der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Veränderungen des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung oder Erschöpfung und Verlust an sexuellem Interesse. Der Proband soll sich zu jedem Item die verschiedenen Auswahlmöglichkeiten 0 bis 3 durchlesen und diejenige ankreuzen, die bezogen auf die letzten zwei Wochen einschließlich des aktuellen Tages auf ihn zutreffen (0,1,2 oder 3). Die Auswertung erfolgt durch die Addition der ausgewählten Aussagen 0 bis

3, die den Summenwert ergeben (siehe Tabelle 10). Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa zehn Minuten. Die Objektivität ist, bezogen auf Interpretation und Durchführbarkeit des Testverfahrens, vorhanden. Die Reliabilität schwankt je nach Stichprobe zwischen 0,89 und 0,93 (Cronbachs α). Die Validität des Inhalts orientiert sich an den Kriterien des DSM-IV.²

Tabelle 10: BDI-II Summenwerte².

BDI-II Summenwerte	Bezeichnung
0-8	keine Depression
9-13	minimale Depression
14-19	leichte Depression
20-28	mittelgradige Depression
29-63	schwere Depression

Bech-Rafaelsen-Manie-Skala (BRMAS)

Mit der Bech-Rafaelsen-Manie-Skala (BRMAS) kann die Schwere manischer Symptome beurteilt werden. Es sollen die vorhergehenden drei Tage beurteilt werden. Sie ist im Gegensatz zum BDI-II ein Fremdbeurteilungsinstrument.³ Hierbei werden elf Items mit fünf verschiedenen Abstufungen, 0 für die schwächste Ausprägung und 4 für die stärkste Ausprägung, erhoben. Die Items sind motorische Aktivität, verbale Aktivität, Ideenflucht, Stimme/Lautstärke, Feindseligkeit/Destruktivität, Stimmung (Gefühl des Wohlbefindens), Selbstwertgefühl, Kontakt, Schlaf (Durchschnitt der letzten drei Nächte), sexuelle Aktivität sowie Arbeit und Interessen. Bei den Items Schlaf und sexuelle Aktivität wird der Proband von dem Versuchsleiter direkt befragt, die anderen Items beurteilt der Versuchsleiter ohne Rückfragen. Der Gesamtwert errechnet sich aus den jeweils angekreuzten Abstufungen 0-4, die addiert werden.³ Es kann maximal ein Summenwert von 44 erreicht werden. Ein Summenwert von unter 7 gilt als remittiert bzw. als Fehlen manischer Symptomatik. Ein Summenwert über 15 deutet auf eine mäßige Manie hin (siehe Tabelle 11).⁵⁹ Die Bearbeitung dauert etwa 15 Minuten. Die Objektivität ist weitestgehend gegeben, die Rater-Übereinstimmungen lagen zwischen 85% und 86%. Als Form für die Reliabilität variiert die interne Konsistenz (Cronbachs α) zwischen $r = .77$ und $r = .87$. Aufgrund der elf Items ist die Inhaltsvalidität vorhanden, da diese die verschiedenen Manie-Symptome abfragen. Die Behandlungssensitivität wurde in verschiedenen Studien vielfach nachgewiesen.⁶⁰

Tabelle 11: BRMAS Summenwerte⁵⁹.

BRMAS Summenwerte	Einschätzung
< 7	Remission bzw. Fehlen manischer Symptome
7-15	hypomaner Zustand
> 15	mäßige Manie
> 20	ausgeprägte Manie

Die Symptom-Checkliste 90 (SCL-90-R)

Die Symptom-Checkliste ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der nach dem subjektiv empfundenen Leidensdruck durch psychische sowie somatische Symptome einer Person innerhalb der letzten sieben Tage fragt. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa zehn bis 15 Minuten. Es werden 90 Items innerhalb von neun Skalen gemessen, welche die folgenden Gebiete umfassen: Zwanghaftigkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken, Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt, Ängstlichkeit, Depressivität und Aggressivität bzw. Feindseligkeit. Zudem informieren drei Globale Kennwerte über das Antwortverhalten über alle Items, der GSI (global severity index), der PSDI (positive symptom distress index) und der PST (positive symptom total). In dieser Arbeit wurde der GSI (global severity index) und die Skala Depressivität errechnet und verwendet. Dabei bildet der GSI die allgemeine psychische Belastung ab und die Unterskala Depressivität Symptome von Traurigkeit bis hin zu schwerer Depression. Objektivität ist durch standardisierte Durchführung und Interpretation gewährleistet. Es besteht eine Augenscheinvalidität. Sowohl die Retest-Reliabilität als auch die interne Konsistenz (Cronbachs α) des SCL-90-R wurden als gut eingestuft. Die Reliabilität wurde anhand von verschiedenen Stichproben überprüft. Die Retest-Reliabilität für Medizinstudenten befindet sich innerhalb einer Woche zwischen $r_{min} = .69$ (Aggressivität/Feindseligkeit, Skala 6) und $r_{max} = .92$ (Depressivität, Skala 4). Die interne Konsistenz wird in der klinischen Stichprobe P1 bei $r_{min} = .79$ (Aggressivität / Feindseligkeit, Skala 6, Phobische Angst, Skala 7) und $r_{max} = .89$ (Depressivität Skala 4). Bei P3 bei $r_{min} = .79$ (Aggressivität/Feindseligkeit, Skala 6 sowie Phobische Angst, Skala 7) und $r_{max} = .89$ (Depressivität, Skala 4). Die hohe interne Konsistenz vom Globalen Kennwert GSI liegt bei der klinischen Stichprobe bei P1 bei $r = .98$ und bei P3 bei $r = .97$.⁵¹

State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait-Angstinventar erfasst zum einen die State-Angst oder Angst als aktuellen Zustand, also Zustandsangst, und zum anderen die Trait-Angst oder Angst als Persönlichkeitseigenschaft. Im Folgenden wird ausschließlich auf die State-Angst eingegangen, da nur diese in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Der State-Teil des STAI besteht aus 20 Items. Der Proband soll anhand des Fragebogens erläutern, wie er sich im Augenblick fühlt. Dabei soll er ankreuzen, wie sehr die einzelnen Aussagen auf einer Likert-Skala von 1-4 zutreffen, wobei 1 „überhaupt nicht“, 2 „ein wenig“, 3 „ziemlich“ und 4 „sehr zutreffend“ bedeutet. Die Items werden zu einem Summenwert addiert, nachdem die auf Angstfreiheit hin bezogenen Items invertiert wurden. Ein höherer Summenwert spricht für eine höhere Angstaussprägung. Die Bearbeitung dauert zwischen drei und sechs Minuten pro Skala. Für beide Skalen liegt die innere Konsistenz bei $r = .90$. Bei der Stateskala liegt die Retestreliaibilität zwischen $r = .22$ und $r = .53$, bei der Traitskala zwischen $r = .77$ und $r = .90$. Durch Korrelation mit verschiedenen anderen Testskalen wurde die kriterienbezogene Validität bestätigt.⁴⁹

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Die Positive and Negative Affect Schedule ist ein Selbstbeurteilungsbogen, in dem abgefragt wird, wie man sich in den letzten Tagen gefühlt hat. Sie fragt folglich nach verschiedenen Empfindungen und Gefühlen, sowohl negative als auch positive. Präsentiert werden jeweils zehn Beschreibungen für den negativen Affekt (NA) – als Beispiel werden hier bekümmert, verärgert, schuldig und erschrocken genannt – sowie zehn für den positiven Affekt (PA) – so zum Beispiel aktiv, interessiert und freudig erregt. Diese sollen je nach erlebten Ausprägungsgrad auf einer Skala von „ganz wenig oder gar nicht“, „ein bisschen“, „einigermaßen“, „erheblich“ bis zu „äußerst“ beurteilt werden. Die deutschsprachige PANAS Version stammt von Krohne et al. (1996) und ist eine Umarbeitung der englischen Originalversion von Watson et al. (1988). Die Bearbeitung dauert etwa drei bis vier Minuten. Die interne Konsistenz (Cronbachs α) für die Skalen NA und PA liegt bei $r = .84$.⁵⁰

5.3.5. Testpsychologische kognitive Aufgaben

Turm von London (TL-D)

Der Turm von London ist ein Test zur Erhebung von Problemlösestrategien. Im TL-D werden Probleme präsentiert, die mit einem Kugelmodell gelöst werden sollen. Das Modell besteht aus drei unterschiedlich langen (vertikalen) Stäben. Auf den längsten Stab passen drei Kugeln, auf den mittleren zwei und auf den kürzesten eine Kugel. Es gibt drei verschieden farbige Kugeln (rot, gelb, blau). Der Ausgangszustand der Kugel ist festgelegt. Die Anzahl der Züge, die zur Lösung des Problems benötigt werden, werden vor Beginn der Aufgabe angesagt. Genau mit dieser Anzahl an Zügen soll das Problem gelöst werden. Pro Zug darf nur eine Kugel bewegt werden. Vor Lösen der Aufgabe soll genau durchdacht werden, wie die Kugeln bewegt werden müssen, um die gewünschte Konfiguration zu erreichen. Diese Planungszeit wird mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. Das Bewegen der Kugel soll möglichst flüssig und ohne Pausen durchgeführt werden. Etwaige Pausen werden ebenfalls notiert. Insgesamt können 20 solcher Probleme präsentiert werden. Nach fünf bearbeiteten Problemen wird der Grad der Aufgabe schwerer: So beginnt die Aufgabe mit 3-Zug-Problemen und steigert sich dann bis zu 6-Zug-Problemen. Die Bearbeitungsdauer beträgt zwischen 20 und 25 Minuten. Da der TL-D vollständig standardisiert ist, kann man von einer Durchführungsobjektivität ausgehen, welche als hoch eingestuft werden kann. Die Auswertungsobjektivität ist, trotz der von dem Versuchsleiter und dem Probanden abhängiger gemessener Planungszeit, gegeben, da die Beurteilung des TL-D vor allem auf der Anzahl von gelösten Problemen besteht. Anhand einer Stichprobe von 80 Studierenden wurde die Retestrelabilität berechnet, wobei die Retestrelabilität für die einzelnen Probleme zwischen $r = .848$ und $r = 1.000$ lag und die des Gesamtscores bei $r = .850$. Die interne Konsistenz (Cronbachs α) von allen 20 Problemen wurde als $\alpha = 0.785$ errechnet. Der TL-D ist ein gültiges Verfahren zur Überprüfung von problemlösenden Strategien sowie zur Darstellung von Störungen in diesem Bereich. Die Sensitivität der Testdurchführung sowie der ausgewählten Probleme wurde in zahlreichen Studien überprüft. Somit besteht eine Inhaltsvalidität. Die Konstruktvalidität wurde errechnet, indem der Gesamtscore im TL-D mit anderen kognitiven Aufgaben korreliert wurde. Hier zeigte sich, dass exekutive Leistungen mit der Leistung im TL-D zusammenhängen.⁴⁷

Trail-Making-Test (TMT)

Der Trail-Making-Test überprüft das visuelle Abfragen und Verarbeiten von Informationen sowie die psychomotorische Schnelligkeit, und kann somit als Maß für die Hirnfunktion angesehen werden. Der Test ist aufgeteilt in einen Teil A, in dem Zahlen in der richtigen Reihenfolge miteinander verbunden werden müssen, und einen Teil B, in denen Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge miteinander verbunden werden müssen. Im TMT A werden die Zahlen 1 bis 25 präsentiert, die in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich richtig miteinander verbunden werden sollen (1-2-3 usw.). Die benötigte Zeit wird dabei mit einer Stoppuhr gemessen. Im TMT B sollen Zahlen (1-13) in aufsteigender und Buchstaben (A-M) nach dem Alphabet abwechselnd miteinander verbunden werden (1-a-2-b-3-c usw.), erneut so schnell wie möglich. Die Zeit wird währenddessen gemessen. Bei auftretenden Fehlern während dem Verbinden der Zahlen bzw. der Zahlen und Buchstaben wird der Proband sofort darauf hingewiesen, diese zu verbessern. Bei den Instruktionen wird darauf hingewiesen, so wenige Fehler wie möglich zu machen. Der Retestrelabilitätskoeffizient lag beim TMT A $r = .79$ und TMT B $r = .89$. Als Normen für die Leistung im TMT sind Perzentilenkurven vorhanden, die für das Alter und die Bildung spezifisch sind.¹ Der TMT misst verschiedene neuropsychologische Funktionen. Der TMT A wird mit Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit in Verbindung gebracht und der TMT B mit kognitiver Flexibilität, exekutiver Funktionen und dem Arbeitsgedächtnis.³¹

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest ist ein Test zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz, wobei das Testergebnis weitgehend unbeeinflusst von psychischen Erkrankungen ist. Daher ist ein Gruppenvergleich objektiv möglich. In diesem Test sind mehrere Reihen (1-37) von jeweils 5 Wörtern aufgeführt. Der Proband soll pro Reihe das Wort markieren, das ihm/ihr bekannt vorkommt (z. B. Nale-Sahe-Nase-Nesa-Sehna). Es ist darauf zu achten, dass in jeder Reihe genau ein Wort angekreuzt wird. Wenn der Proband keines der Wörter in einer Reihe kennt, soll er das Wort ankreuzen, was ihm am ehesten als sinnvoll/bekannt erscheint. Von Reihe zu Reihe nimmt der Schwierigkeitsgrad der zu erkennenden Wörter zu. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa zehn Minuten. Durch standardisierte Durchführbarkeit, Auswertung und Interpretation ist die Objektivität gewährleistet. Als Maß für die Reliabilität wird der Retestkoeffizient zwischen $r = .80$ und $r = .90$ angegeben und als

Maß für die Validität der kriteriumbezogene Validitätskoeffizient für den MWT-B und andere Intelligenztests mit $r = .72$.⁴⁸

5.3.6. Medikationsindex

Zur Kontrolle von Medikationseffekten wurde ein Medikationsindex nach der Methode von Almeida⁶¹ erhoben. Hierfür wurde die Gesamtdosis an Medikamenten in einen Medikationsindex übersetzt. Dieser wurde aus der Summe der Medikamente, die jeder einzelne Patient erhielt, individuell erhoben. Für einen Score für Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren wurde die Medikation in Hoch- und Niedrig-Dosis Gruppen eingeordnet, ebenso gab es eine Untergruppe „ohne Medikation“. Dabei wurden Patienten nach dem Ansatz von Sackheim⁶² in den Niedrigdosis-Bereich, wenn sie niedrige Dosierungen unter vier Wochen oder niedrige Dosierungen länger als vier Wochen erhielten (Stufe 1 und 2 nach Sackheim), und in einen Hochdosisbereich eingeteilt, wenn sie hohe Dosen länger als vier Wochen erhielten (nach Sackheim Stufe 3 und 4). Antipsychotika wurden in Chlorpromazin-Äquivalente umgerechnet und in 0, 1 oder 2 eingeteilt für keine Medikation, Chlorpromazin Äquivalent gleich, niedriger oder höher als die effektive Dosis von 50% (ED50) von Chlorpromazin. Anxiolytika wurden ähnlich eingeteilt, die Dosis von Lorazepam wurde in 0, 1 und 2 analog zu der mittleren Dosis der empfohlenen Tagesdosis entsprechend der Empfehlung der Roten Liste eingeordnet. Die Summe aus den Scores der Medikamentengruppen, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren, Antipsychotika sowie Anxiolytika, ergab den Medikationsindex für jeden Patienten einzeln.⁶¹

5.4. Stichprobe

5.4.1. Rekrutierung

Die Patientengruppe wurde hauptsächlich durch Aushänge und durch direktes Nachfragen auf den Stationen der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Goethe Universität Frankfurt am Main rekrutiert. Dabei wurden die Patienten erst nach stationären Aufenthalten in einem remittierten Zustand einbestellt. Die gesunde Kontrollgruppe wurde ebenfalls durch Aushänge an der Goethe-Universität Frankfurt am Main, zum Teil auch durch den Bekanntenkreis der Versuchsleiter, zusammengestellt. Während der Rekrutierung wurde darauf geachtet, dass beide Gruppen sich in den soziodemographischen Daten ausreichend ähneln, vor allem im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Bildungsstatus.

5.4.2. *Einschluss- und Ausschlusskriterien*

Als Einschlusskriterien für die Patientengruppe gilt eine Erstdiagnose einer Bipolaren Störung I nach DSM-IV in Remission.⁶³ Ausschlusskriterien waren manische oder depressive Episoden in den letzten vier Wochen sowie jede komorbide Achse I und/oder II Störungen. Einschlusskriterien für die Kontrollpersonen waren mit Patienten vergleichbare soziodemographische Daten. Ausschlusskriterien für die gesunde Kontrollgruppe waren psychische Erkrankungen (auch in der Vergangenheit, z. B. als Jugendliche) und psychiatrische stationäre Aufenthalte. Neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Alkohol- und Drogenmissbrauch wurden als Ausschlusskriterien für beide Gruppen festgelegt. Das Alter der Probanden wurde auf 20 bis 55 Jahre begrenzt.

5.4.3. *Soziodemographische Daten*

Im Folgenden werden die soziodemographischen Daten der Gesamtstichprobe dargestellt. Zunächst werden die beiden Gruppen in Alter, Bildung und ähnlichen Faktoren einander gegenübergestellt, danach wird auf die Krankheitsgeschichte sowie den Krankheitsverlauf der Patientengruppe eingegangen.

Soziodemographie der Gesamtstichprobe

Die Daten wurden an insgesamt 51 Probanden erhoben. Bei 26 Probanden war eine Bipolare Störung I im Vorfeld diagnostiziert worden, davon waren 50 % Frauen und 50 % Männer (w = 13, m = 13). Das durchschnittliche Alter betrug 37.269 Jahre (SD: 10.750). Der errechnete Bildungsgrad, was bedeutet Bildung in Jahren, der Patientengruppe betrug 14.692 Jahre (2.346), der Bildungsgrad der Väter 13.808 (4.060) und der Mütter 13.077 (3.273). In die gesunde Kontrollgruppe wurden insgesamt 25 Probanden eingeschlossen, von denen 52 % weiblich und 48 % männlich (w = 13, m = 12) waren. Das durchschnittliche Alter betrug 37.080 Jahre (11,489). Der durchschnittliche Bildungsgrad der Probanden war 15.640 (1.753), der der Väter 14.600 Jahre (2.449) und der der Mütter 12.880 (3.407). Die Patientengruppe trank durchschnittlich 4.299 Tassen Koffein (3.063), die Kontrollgruppe 2.302 Tassen (1.913) pro Tag; $p = .045^*$. Bei den Kontrollprobanden gaben 19 Personen an, gelegentlich Alkohol zu trinken, bei den Patienten 13 Personen.

Im MWT B zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Patienten erkannten hier 29.500 (3.744) Wörter und die Kontrollgruppe 31.400

Wörter (2.799). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit (Patient/Kontrolle) und dem Nikotinkonsum (Raucher/Nichtraucher; χ^2 nach Pearson = 10,829; $p = .009^{**}$). Damit kann, bis auf wenige Einschränkungen, von der Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden. Tabelle 12 stellt die soziodemographischen Daten der Patienten und gesunden Kontrollgruppe sowie die Gruppenvergleiche dar.

Tabelle 12: Soziodemographischen Daten der Patienten (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25) sowie Gruppenvergleiche.

	Patient Mittel (SD)	Kontrolle Mittel (SD)	t/ Z / χ^2	Signifikanz
Geschlecht	W: 13 M: 13	W: 13 M: 12	$\chi^2 = .020$.952
Alter	37.269 (10.750)	37.080 (11.489)	t = .061	.952
Bildungsgrad	14.692 (2.346)	15.640 (1.753)	Z = -1.522	.230
Bildungsgrad Vater	13.808 (4.060)	14.600 (2.449)	Z = -.569	.855
Bildungsgrad Mutter	13.077 (3.273)	12.880 (3.407)	Z = -.346	.937
MWT-B	29.500 (3.744)	31.400 (2.799)	Z = -1.735	.188
Nikotinkonsum (ja / nein)	Ja: 13 Nein: 13	Ja: 2 Nein: 23	$\chi^2 = 10.829$.009^{**}
Alkoholkonsum (ja / nein)	Ja: 13 Nein: 13	Ja: 19 Nein: 6	$\chi^2 = 3.686$.165
Koffein (Tassen pro Tag)	4.299 (3.063)	2.302 (1.913)	Z = -2.562	.045[*]

* < .05, ** < .01

Anmerkungen: SD, Standardabweichung, MWT-B, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest.

Soziodemographie der Patientengruppe

Die Patienten waren alle mit einer Bipolaren Störung I diagnostiziert und hatten komorbid keine Achse I oder Achse II Störungen. Die Remission bestand für mindestens vier Wochen. Die Remission wurde durch die Erhebung des BDI-II und den BRMAS sichergestellt. Remission wurde hierbei definiert als ein BDI-II Cutoff Wert < 18 und ein BRMAS Wert von < 7. Zusätzlich erfüllte keiner der Patienten die Kriterien

für eine depressive und/oder manische Episode nach DSM-IV.⁶³ Die Patienten waren im Durchschnitt im Alter von 29.346 (SD: 10.840) Jahren erkrankt. Der erste Klinikaufenthalt war im Alter von 31.346 (9.798) Jahren. Insgesamt waren die Patienten 7.923 (5.672) Jahre an der Bipolaren Störung erkrankt und hatten 3.385 (3.336) Klinikaufenthalte. Die Patienten hatten insgesamt 13.840 (11.926) Episoden erlebt, davon 7.089 (9.924) depressive und 6.720 (7.150) manische Episoden. Die Patienten nahmen zur Behandlung der Bipolaren Störung im Durchschnitt 6.457 (5.761) Jahre Psychopharmaka ein bei einem errechneten Medikationsindex von 2.423 (1.238). Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung alle bereits mindestens vier Wochen Psychopharmaka in stabiler Dosierung. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Krankheitsgeschichte der Patientengruppe.

Tabelle 13: Krankheitsgeschichte der Patientengruppe (N = 26).

	Bipolare Patienten Mittel	Standardabweichung
Medikationsindex	2.423	1.238
Score für Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren	1.462	.706
Score für Neuroleptika	.808	.939
Score für Anxiolytika	.154	.368
Einnahmedauer Medikament in Jahren	6.457	5.761
Anzahl manischer Episoden	6.720	7.150
Anzahl depressiver Episoden	7.080	9.924
Anzahl Episoden gesamt	13.840	11.926
Ersterkrankungsalter	29.346	10.840
Erster Klinikaufenthalt Alter	31.346	9.798
Erkrankungsdauer in Jahren	7.923	5.672
Anzahl Klinikaufenthalte	3.385	3.336

Unter den Psychopharmaka, die die Patienten einnahmen, waren vorrangig Stimmungsstabilisatoren mit N = 21, aber auch Antidepressiva und Antipsychotika (siehe Tabelle 14). Vier Patienten erhielten niedrig dosiert Benzodiazepine. Ein Patient erhielt keine Medikation.

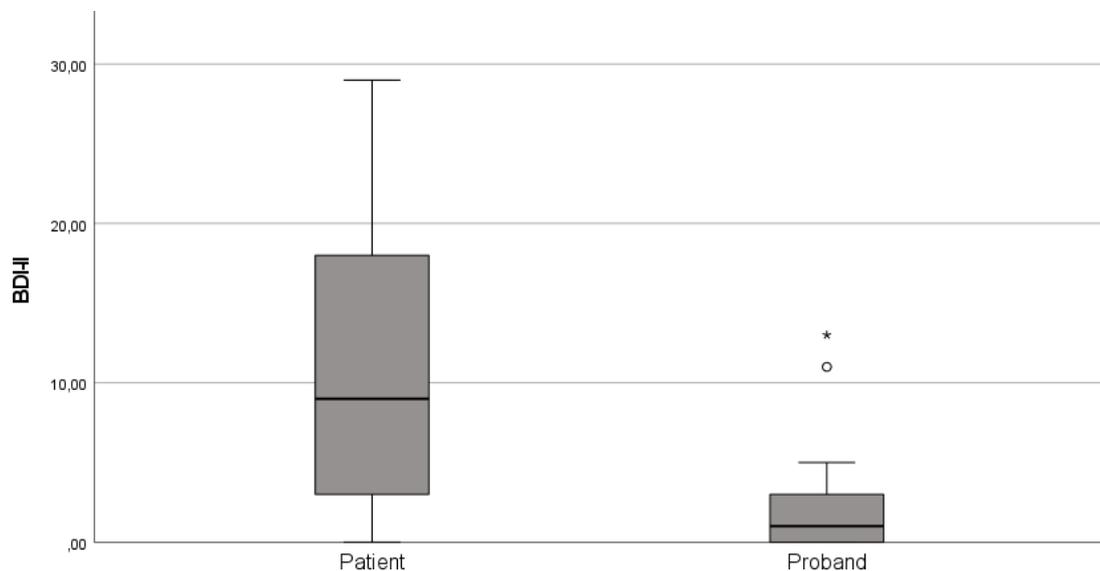
Tabelle 14: Psychopharmaka der Patientengruppe (N = 25, ein Patient ohne Medikation)

	Anzahl	Substanz/Wirkstoff
Stimmungsstabilisatoren	21	Lithium (N = 10) Lamotrigin (N = 6) Valproat (N = 9)
Antidepressiva	9	Citalopram (N = 2) Venlafaxin (N = 2) Trimipramin (N = 1) Mirtazapin (N = 1) Bupropion (N = 1) Agomelatin (N = 1) Sertralin (N = 1)
Antipsychotika (allgemein)	15	Quetiapin (N = 10) Risperidon (N = 1) Amisulprid (N = 1) Perazin (N = 1) Prothipendyl (N = 1) Melperon (N = 1)

5.4.4. Gruppenvergleiche der individuellen Psychopathologie

Die Mittelwertvergleiche der individuellen Psychopathologie zwischen der Patientengruppe (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25) ergaben folgende Ergebnisse: Im BDI-II zeigte die Patientengruppe einen Mittelwert von 10.760 (9.602) und die Kontrollgruppe einen Mittelwert von 2.280 (3.336), wobei sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab mit $p = .002^{**}$, bei $Z = -3.347$ (siehe Abbildung 7). Die Gruppe der remittiert bipolaren Patienten zeigte demnach eine höhere depressive Symptomatik.

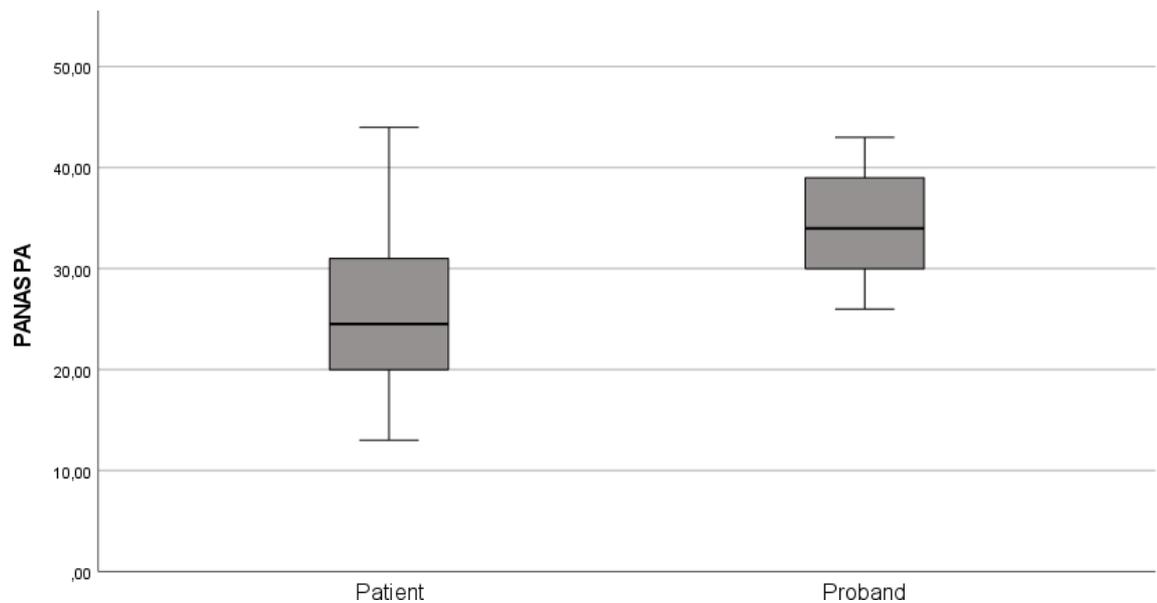
Abbildung 7: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche im BDI-II.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Im PANAS für den Teil des positiven Affektes zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Die Patientengruppe hatte einen Mittelwert von 25.038 (7.912) und die Kontrollgruppe einen Mittelwert von 34.200 (5.244) mit $p = .002^{**}$, bei $Z = -4.104$ (siehe Abbildung 8).

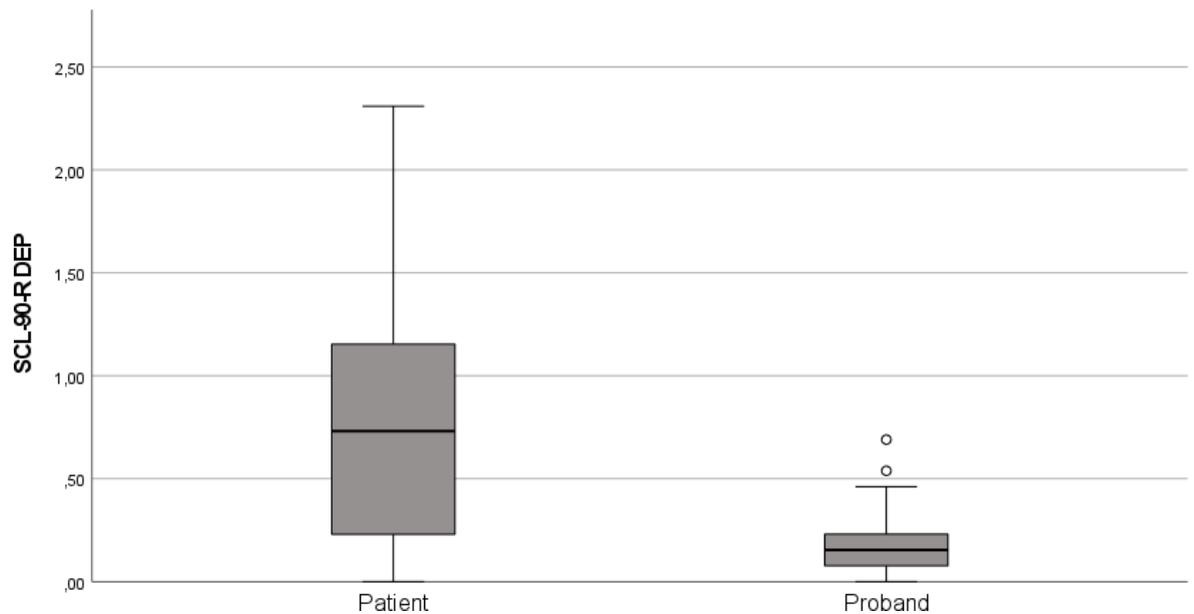
Abbildung 8: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche im PA des PANAS.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

In der depressiven Subskala im SCL-90-R ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen mit $p = .002^{**}$ bei $Z = -3.413$. Die Patienten hatten hier einen Wert von $.847$ ($.756$) und die Kontrollen $.176$ ($.185$) (siehe Abbildung 9).

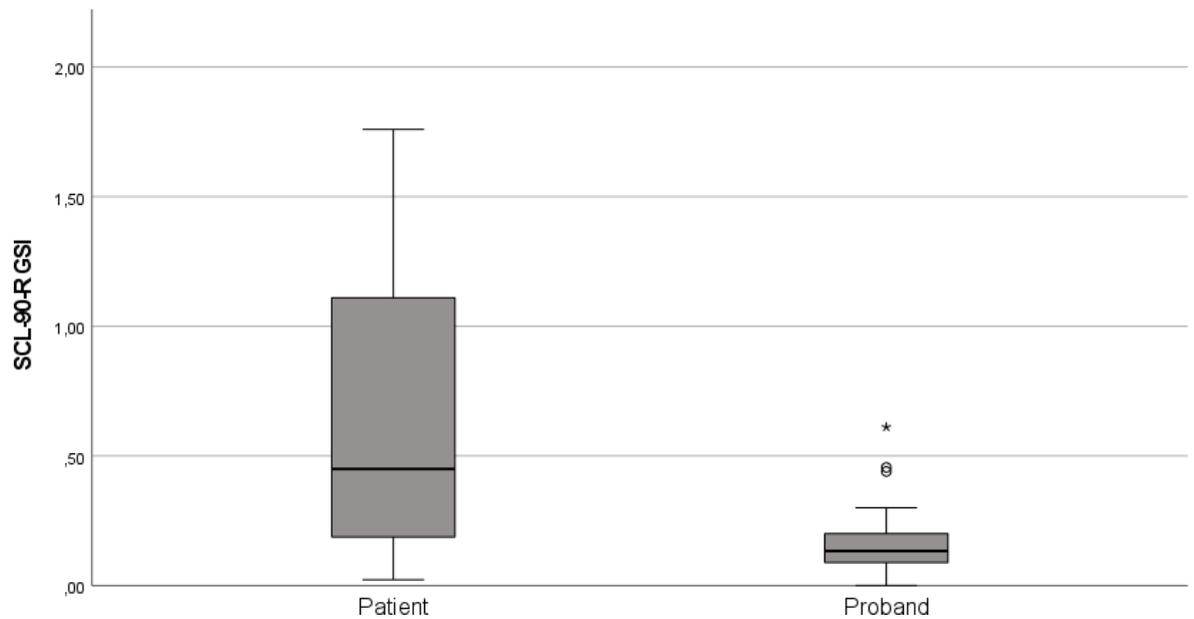
Abbildung 9: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche in der depressiven Subskala der SCL-90-R.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Weiterhin fand sich ein signifikanter Unterschied im Globalen Kennwert GSI der SCL-90-R mit $p = .002^{**}$, bei $Z = -3.638$. Die Patienten hatten hier durchschnittlich einen Wert von .653 (.542) und die Kontrollen .176 (.144). Die Patienten hatten demnach eine höhere durchschnittliche psychische Belastung als die Gruppe der Gesunden (siehe Abbildung 10).

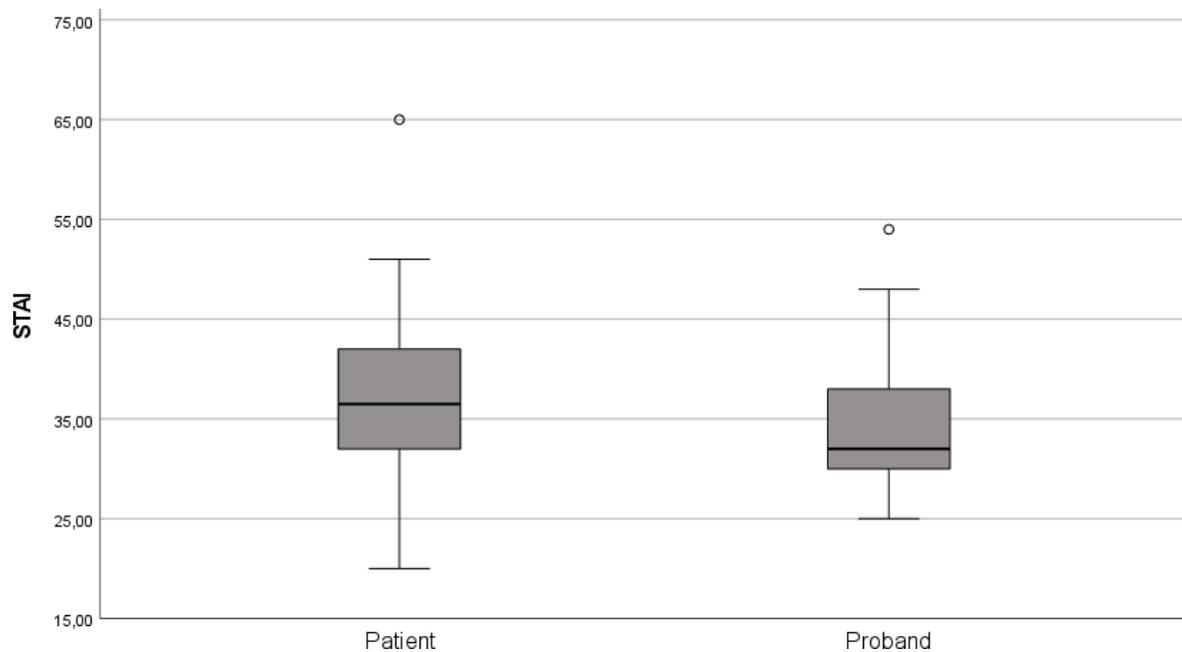
Abbildung 10: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche im GSI der SCL-90-R.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Im STAI zeigte sich ein Trend zwischen beiden Gruppen mit $p = .066$ und $Z = -1.982$ bei durchschnittlichen Werten von 37.846 (9.315) der Patienten und 34.200 (6.752) der Kontrollen. Die Patienten zeigten eine tendenziell höhere State-Angst als die gesunde Kontrollgruppe (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Boxplot-Diagramm Gruppenvergleiche im STAI.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

In der BRMAS und in der PANAS für den negativen Affekt zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es ergab sich demnach keinen signifikanten Gruppenunterschied bzgl. einer manischen Symptomatik. Medikamenteneffekte konnten ausgeschlossen werden, die individuelle Psychopathologie korrelierte nicht mit dem Medikationsindex und den einzelnen Medikamentenscores.

Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Gruppenvergleiche der individuellen Psychopathologie.

Tabelle 15: Gruppenvergleiche der individuellen Psychopathologie zwischen der Patientengruppe (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25).

	Patienten Mittel (SD)	Kontrollgruppe Mittel (SD)	Z	Signifikanz
BDI-II	10.760 (9.602)	2.280 (3.336)	-3.347	.002**
BRMAS	.615 (1.169)	.240 (.436)	-1.028	.304
PANAS PA	25.038 (7.912)	34.200 (5.244)	-4.104	.002**
PANAS NA	16.962 (8.027)	13.920 (3.785)	-1.184	.277
SCL-90-R DEP	.847 (.756)	.176 (.185)	-3.413	.002**
SCL-90-R GSI	.653 (.542)	.176 (.144)	-3.638	.002**
STAI (State- Angst)	37.846 (9.315)	34.200 (6.752)	-1.982	.066

* < .05, ** < .01

Anmerkungen: SD, Standardabweichung, BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

5.5. Statistische Analysemethoden

Die statistischen Analysemethoden wurden mit der SPSS 19.0 Software durchgeführt.⁶⁴ Bei der Datenerhebung wurde von einer Signifikanz zwischen $p < .05^*$ und $p < .001^{**}$ ausgegangen und ein Trend bei $p < .1-.05$ beschrieben. Bei Korrelationen wurde von stark, mittel und schwach gesprochen. Ein Korrelationskoeffizient von +1 stellt dabei eine positive, ein Korrelationskoeffizient von -1 eine negative Beziehung dar. Ein Korrelationskoeffizient von 0 bedeutet, dass keine lineare Beziehung besteht.⁶⁵ Des Weiteren wurde für den Fehler 1. Art kontrolliert, in dem mit der FDR (*false discovery rate*) für multiples Testen korrigiert wurde.⁶⁶ Um die p-Werte zu korrigieren, wurde ein Rechner zur Adjustierung des α -Niveaus benutzt und damit die korrigierten p-Werte errechnet.⁶⁷ Boxplot-Diagramme wurden zur grafischen Darstellung von den beobachteten Merkmalen der Gruppenvergleiche erstellt.⁶⁵

5.5.1. Statistische Analysen der Testverfahren

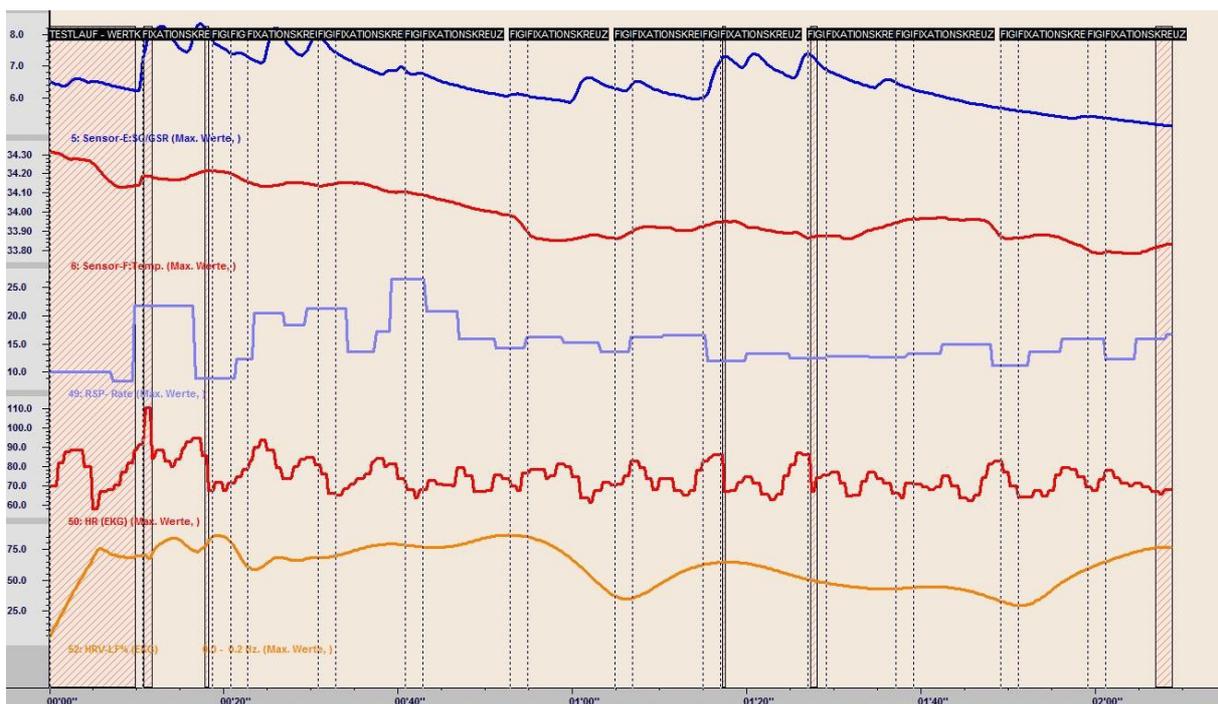
Zur Überprüfung der Hypothesen 1, 2 und 3 wurden Gruppenvergleiche zwischen den Patienten und der gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Aufgrund fehlender Normalverteilung der Daten und ungleicher Varianzen wurden nichtparametrische Tests für die Gruppenvergleiche verwendet (siehe 6.1. Prüfung der Voraussetzungen). Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden anhand eines Verfahrens der deskriptiven Statistik, und zwar der explorativen Datenanalyse, analysiert. Dabei wurden als abhängige Variablen die zu vergleichenden kognitiven Testverfahren bzw. Testverfahren der individuellen Psychopathologie gewählt. Die Gruppen Kontrolle und Patienten wurden dabei unter Faktoren einbezogen. Bei den Zusammenhangshypothesen 4 bis 6 wurden Spearman Korrelationen berechnet.

5.5.2. Statistische Analysen der physiologischen Parameter

Die Erhebung der physiologischen Parameter wurden anhand der BioTrace+ Software, Version V2010A für das NeXus durchgeführt.⁵² Die Sitzungen pro Patient wurden anhand eines eigenen Sitzungsüberblickfensters bearbeitet, durch das alle Kurven der physiologischen Parameter eingesehen werden konnten (siehe Abbildung 12). Für jede Sitzung wurden die Mittelwerte der einzelnen Parameter, Hautleitwert, Hauttemperatur, Atemfrequenz und Herzfrequenz errechnet sowie eine HRV-Analyse anhand der Herzfrequenz-Kurve durchgeführt. Um diese Analysen zu ermöglichen und Artefakte zu vermeiden, wurden die Sitzungen der physiologischen Parameter wie folgt behandelt: Die erste Ruhemessung wurde zur Erhebung der Mittelwerte gekürzt. Aufgrund von zu erwartender Anspannung wurden die ersten 30 Sekunden nicht verwendet. Zum einen wurde den Probanden so die Möglichkeit gegeben, sich an die Situation zu gewöhnen, zum anderen traten hier vermehrt artefaktartige Anstiege der Herzfrequenz auf. Artefakte wurden als überschießende Reaktion der verschiedenen Kurven der physiologischen Parameter definiert, die zum Beispiel beim Husten zustanden kommen. Da in allen Messungen in den letzten zwei Sekunden die Messungen gegen Null gingen, entschieden wir uns diese als Artefakte zu behandeln und herauszunehmen. In allen sechs Lern- und Wiedergabeaufgaben, nonverbales Lernen 1, verbales Lernen, nonverbale Wiedergabe 1, verbale Wiedergabe, nonverbales Lernen 2 und nonverbale Wiedergabe 2, wurden die ersten zehn Sekunden nicht verwendet und als Artefakte definiert. In diesen ersten zehn Sekunden wurde eine Testmessung durch das Biotracegerät durchgeführt, um zu überprüfen, ob alle Elektroden funktionsfähig waren. Außerdem wurden die Kurven der

physiologischen Parameter dahingehend überprüft, ob diese richtig ableiteten. In dieser Zeit konnten die Probanden noch reden, trinken oder Fragen stellen. In der zweiten Ruhemessung wurden nur die ersten zwei Sekunden als Artefakte definiert. Zu diesem Zeitpunkt waren im Gegensatz zur ersten Ruhemessung keine vermehrten Artefakte durch emotionale Anspannung in den ersten 30 Sekunden zu erwarten und in den Kurven nicht zu erkennen. Artefakte wurden in allen Auswertungen manuell erhoben. Dafür wurden die Messkurven der physiologischen Parameter aller Probanden manuell überprüft. Vor allem die Herzratenkurve wurde dabei von Artefakten bereinigt. Automatische Artefaktkriterien wurden nur im Sinne eines Maximalwertes verwendet. Der Maximalwert des Hautleitwerts wurde auf 30 Mikrosiemens bestimmt. Für die HRV-Messung wurde eine Quote von 5 % Artefakten in der Herzratenkurve erlaubt, ansonsten wäre eine Messung für die Auswertung verworfen worden. Keine der Herzratenkurven musste allerdings verworfen werden. Die HRV-Analyse wurde anhand der zweiten Ruhemessung durchgeführt, die folgend auf die Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer stattfand, da hier am wenigsten Bewegungs- und Anspannungsartefakte zu erwarten waren. Ein Patient musste bei den verschiedenen Werten zur HRV aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen werden. Die einzelnen Mittelwerte der physiologischen Parameter Hautleitwert, Hauttemperatur, Atemfrequenz und Herzfrequenz wurden zu Summenwerten zusammengefasst.

Abbildung 12: Sitzungsüberblick über 5-Minuten-Ruhemessung⁵².



6. Ergebnisteil

Nachfolgend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse dargestellt, die entsprechend der Reihenfolge der Hypothesen erfolgen.

6.1. Prüfung der Voraussetzungen

Es wurde der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Mittelwertsunterschiede für das Geschlecht, den Alkohol- und Nikotinkonsum und ein t-Test für die Mittelwertsunterschiede bzgl. des Alters errechnet. Bei den restlichen Parametern waren beide Gruppe gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($p < .001$). Die Mittelwertsunterschiede wurden daher durch nichtparametrische Tests, und zwar Mann-Whitney-U-Tests, errechnet.⁶⁵ Die Korrelationen wurden aus demselben Grund, einer nicht gegebenen Normalverteilung, anhand der Spearman-Korrelation durchgeführt.⁶⁵ Es mussten bei der Patientengruppe maximal bis zu drei Probanden aufgrund fehlender oder inkorrekt abgeleiteter physiologischer Parameter bei der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei der gesunden Kontrollgruppe musste nur bei der Atemfrequenz ein Proband ausgeschlossen werden. Sowohl bei der deskriptiven Mittelwertberechnung als auch bei den Korrelationen war dies der Fall (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Anzahl der Probanden nach Ausschluss.

	N Patienten	N Kontrollgruppe
Summenwert Hautleitwert	23	25
Summenwert Hauttemperatur	24	25
Summenwert Atemfrequenz	23	24
Summenwert Herzfrequenz	24	25

Anmerkungen: N, Anzahl.

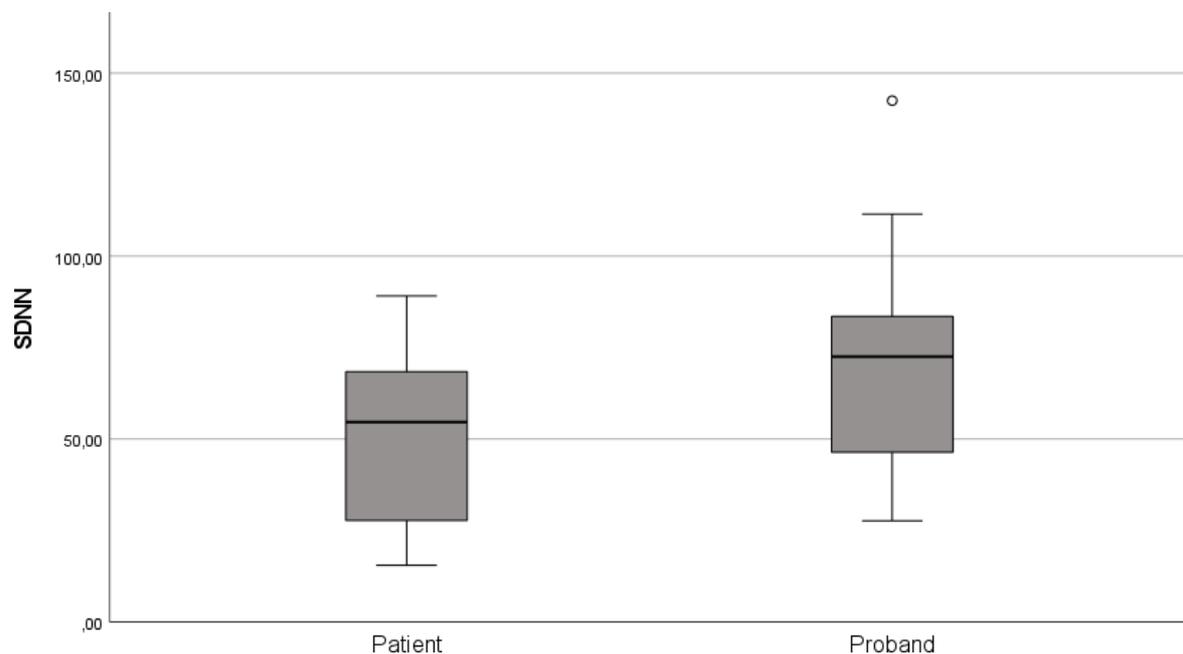
Um den Zusammenhang zwischen dem Medikationsindex und dem Summenwert der Herzfrequenz weiter zu untersuchen wurde eine einfache lineare Regression gerechnet (siehe Kapitel 6.3. Ergebnisse zur Hypothese 2). Zuvor wurden die Residuen visuell auf Normalverteilung überprüft.

6.2. Ergebnisse zur Hypothese 1

Hypothese 1: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte Herzratenvariabilität.

Im Vergleich der Zeit- sowie der Frequenzdomäne der HRV zeigten sich hypothesenkonforme Mittelwertsunterschiede. In der SDNN hatten die Patienten einen mittleren Wert von 49.308 (23.749) ms, wohingegen die Kontrollen einen Mittelwert von 70.214 (28.072) ms hatten mit $Z = -.2610$ und $p = .044^*$ (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der SDNN.

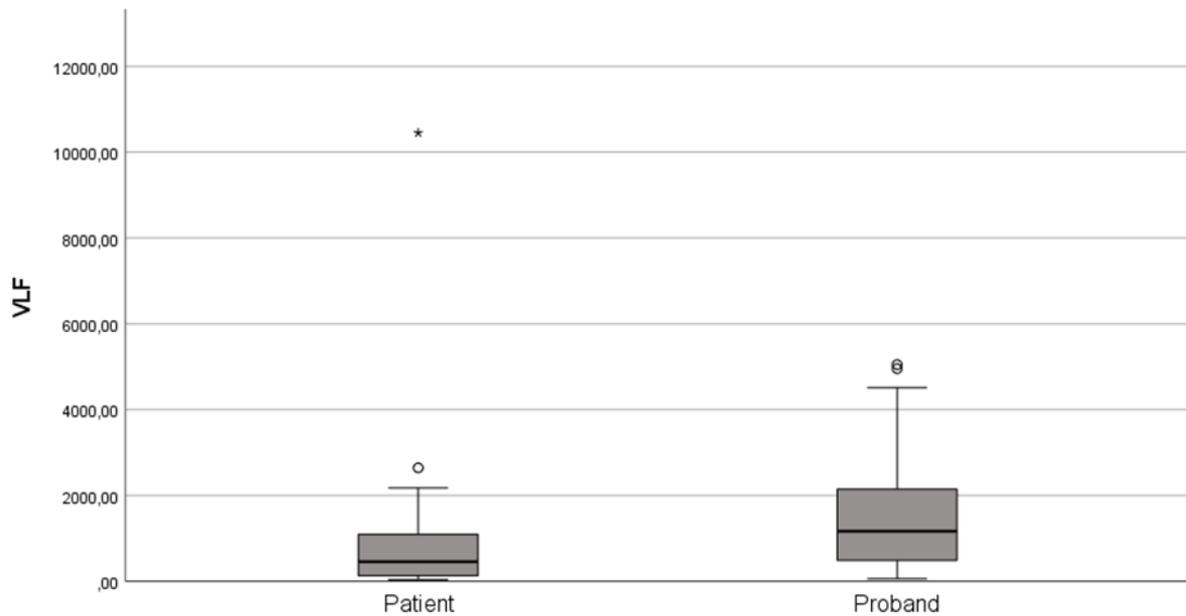


Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen. SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung.

Im Frequenzbereich zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der VLF hatten die Patienten einen Wert von 1055.240 (2074.002) ms^2 und die Kontrollgruppe einen Wert von 1591.680 (1481.090) ms^2 , mit $Z = -2.377$ und $p = .044^*$ (siehe Abbildung 14). Ein Trend zeigte sich im Mittelwertsunterschied in der LF, die Patientengruppe hatte einen Wert von 3233.060 (3996.269) ms^2 und die Kontrollen einen Wert von 6194.700 (7229.039) ms^2 , mit $Z = -1.989$ und $p = .082$ (siehe Abbildung 15). Im HF Bereich hatten die Patienten einen Wert von 1194.512

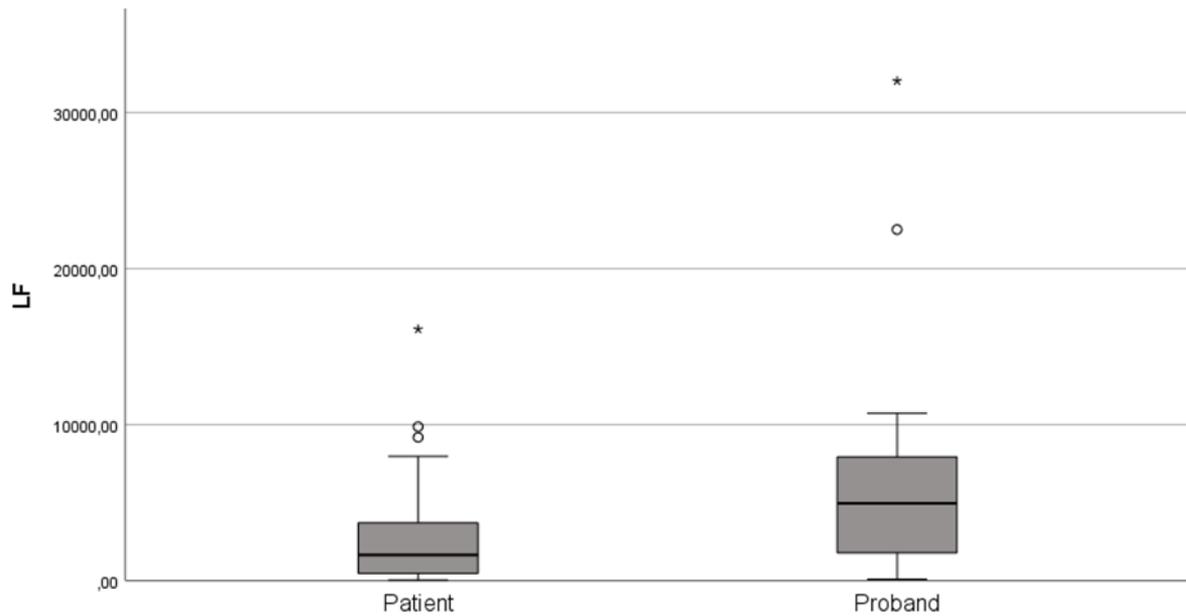
(1240.631) ms² und die Kontrollen einen Wert von 4082.516 (7229.109) ms², mit $Z = -2.338$ und $p = .044^*$ (siehe Abbildung 15).

Abbildung 14: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der VLF.



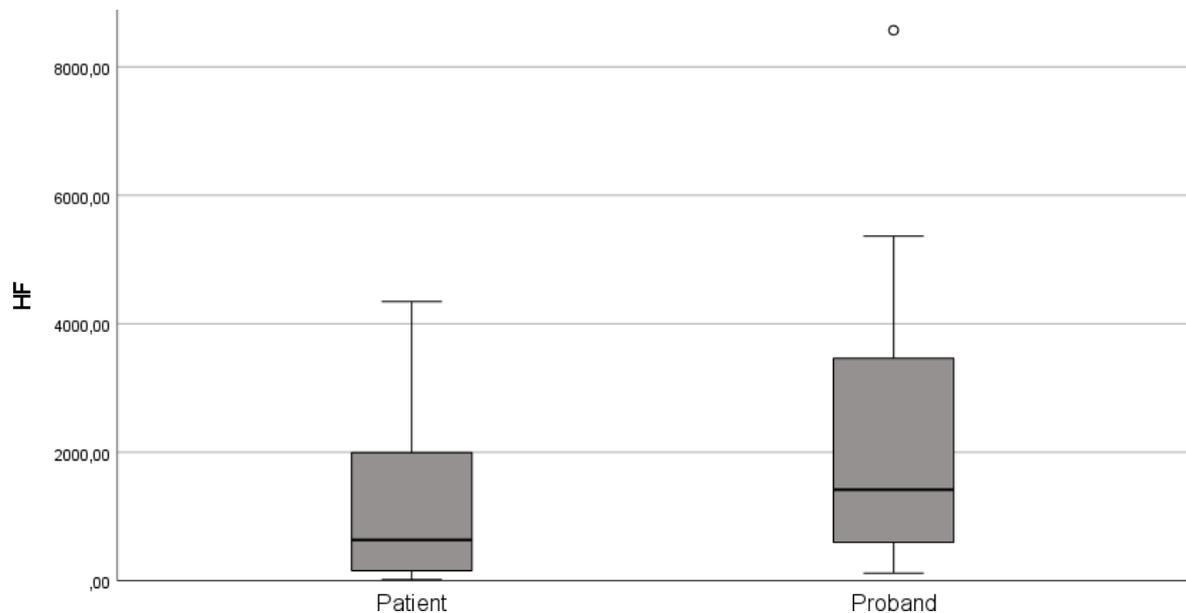
Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen. VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ).

Abbildung 15: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der LF.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen. LF(ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 Hz).

Abbildung 16: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der HF.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen. HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz).

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Gruppenvergleiche der HRV zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe.

Tabelle 17: Gruppenvergleiche der HRV zwischen den Patienten (N = 25) und der Kontrollgruppe (N = 25).

	Patienten Mittel (SD)	Kontrollgruppe Mittel (SD)	Z	Signifikanz
SDNN	49.308 (23.749)	70.214 (28.072)	-2.610	.044*
RMSSD	35.284 (19.918)	50.005 (31.803)	-1.640	.141
pNN50	17.670 (17.854)	23.754 (20.848)	-1.272	.237
VLF	1055.240 (2074.002)	1591.680 (1481.090)	-2.377	.044*
LF	3233.060 (3996.269)	6194.700 (7229.039)	-1.989	.082
HF	1194.512 (1260.631)	4082.516 (7229.109)	-2.338	.044*
LF/HF Ratio	5.240 (10.685)	4.348 (7.414)	-.466	.641

* $<.05$, ** $<.01$

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSSD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden, VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF(ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz), SD, Standardabweichung.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem errechneten Medikationsindex und den Werten der HRV (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelation HRV mit dem Medikationsindex der Patienten (N = 25).

	Medikationsindex	
	rho	p
SDNN	-.090	.886
RMSDD	-.300	.451
pNN50	-.284	.451
VLF	-.050	.886
LF	.030	.886
HF	-.137	.822
LF/HF Ratio	.299	.451

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSDD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden, VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF(ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz), SD, Standardabweichung.

6.3. Ergebnisse zur Hypothese 2

Hypothese 2: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe veränderte physiologische Parameter während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Summenwerten für die physiologischen Parameter Hauttemperatur, Hautleitwert, Herzfrequenz und Atemfrequenz während der Bearbeitung nonverbaler und verbaler Aufgaben (siehe Tabelle 19).

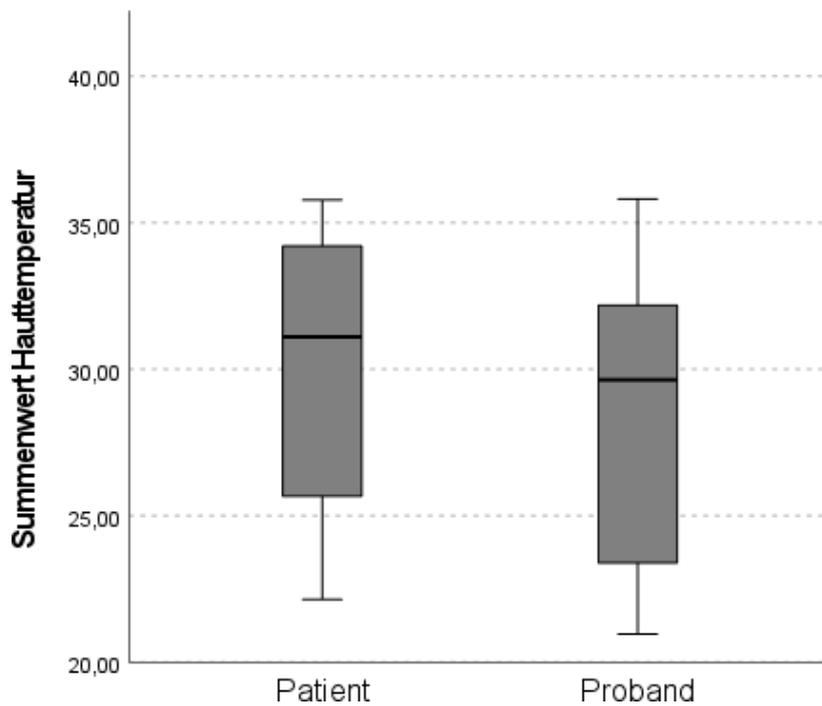
Tabelle 19: Gruppenvergleiche der Summenwerte der physiologischen Parameter zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe.

	Patienten Mittel (SD)	Kontrollgruppe Mittel (SD)	Z	Signifikanz
Summenwert Hauttemperatur	(N: 24) 29.967 (4.56)	(N: 25) 28.541 (5.013)	-.960	.766
Summenwert Hautleitwert	(N: 23) 3.510 (2.133)	(N: 25) 3.217 (1,668)	-.382	.92
Summenwert Herzfrequenz	(N: 24) 75.640 (13.233)	(N: 24) 74.750 (9.973)	-.100	.92
Summenwert Atemfrequenz	(N: 23) 17.320 (5.149)	(N: 24) 17.257 (2.513)	-.873	.766

Anmerkungen: SD, Standardabweichung, N, Anzahl.

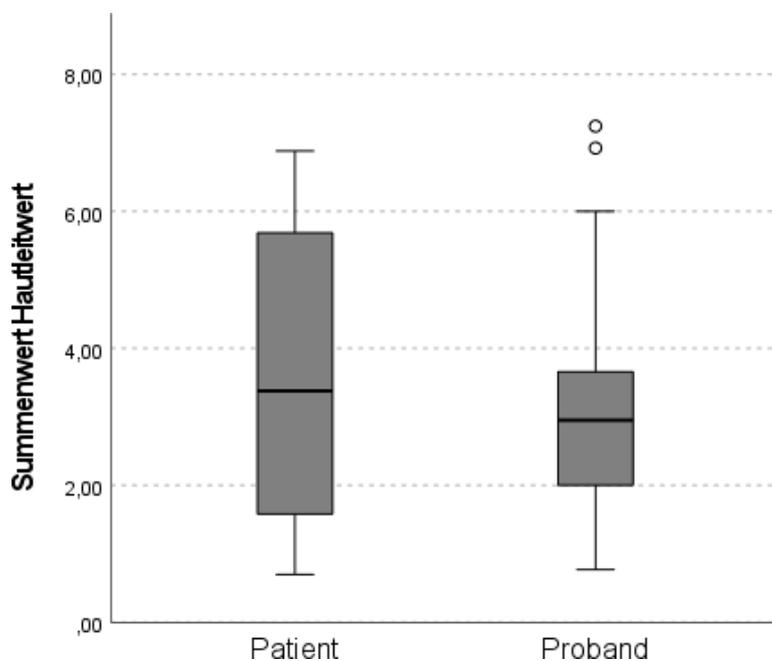
Die Abbildungen 17, 18, 19 und 20 zeigen die Boxplot-Diagramme der Gruppenvergleiche der physiologischen Parameter zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe.

Abbildung 17: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der Hauttemperatur



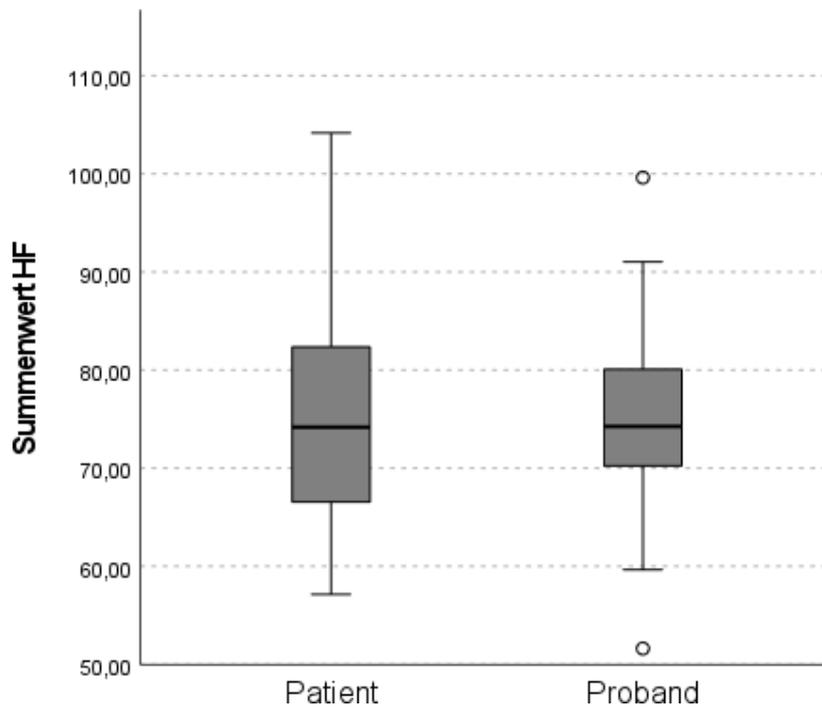
Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Abbildung 18: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche des Hautleitwertes



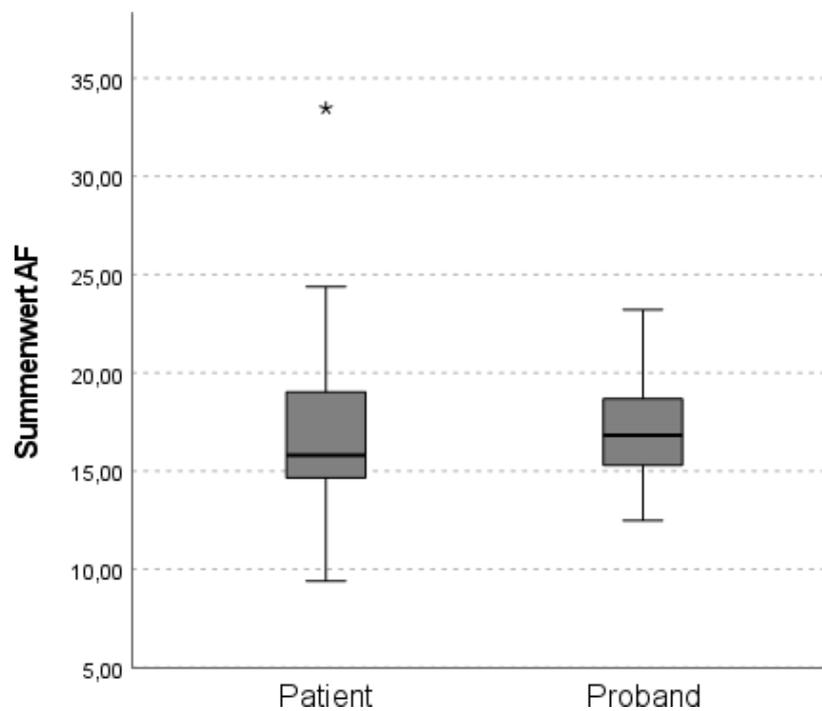
Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Abbildung 19: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche in der Herzfrequenz



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Abbildung 20: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche in der Atemfrequenz



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Der Medikationsindex und die Summenwerte Hauttemperatur, Hautleitwert und Atemfrequenz korrelierten nicht miteinander. Der Medikationsindex und der Summenwert der Herzfrequenz korrelierten stark miteinander, Spearmans rho = .661*, p = .016 (siehe Tabelle 20.).

Tabelle 20: Korrelation der Summenwerte der physiologischen Parameter mit dem Medikationsindex.

	Medikationsindex	
	rho	p
Summenwert Hauttemperatur	.446	.136
Summenwert Hautleitwert	.452	.136
Summenwert Atemfrequenz	.156	.793
Summenwert Herzfrequenz	.661*	.016

*<.05, ** <.01

In den Korrelationen mit den aufgeschlüsselten Scores je nach Medikamentengruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Summenwert Herzfrequenz (siehe Tabelle 21). Bei den anderen Summenwerten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge mit den einzelnen Medikamentscores.

Tabelle 21: Korrelation der einzelnen Medikamentenscores mit dem Summenwert Herzfrequenz.

	Summenwert Herzfrequenz	
	rho	p
Score für Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren	.379	.136
Score für Neuroleptika	.482	.136
Score für Anxiolytika	.319	.196

In der einfachen linearen Regression zeigte sich, dass wenn der Medikationsindex um 1 steigt, nimmt die Herzfrequenz um 6.749 zu (siehe Tabelle 22 und Abbildung 21).

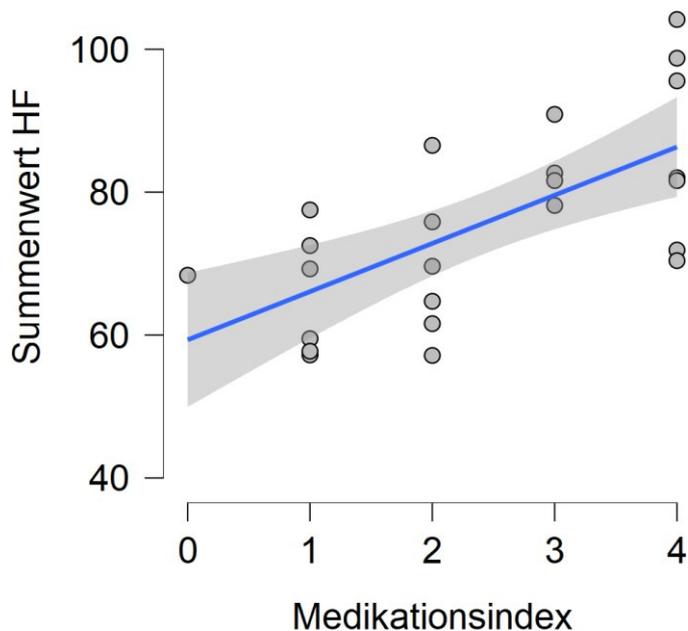
Tabelle 22: Einfache lineare Regression Medikationsindex und Herzfrequenz.

	Regressions- koeffizient Beta (SD)	t	p
Intercept	59.330 (4.5329)	13.092	< .001**
Medikationsindex	6.749 (81.6649)	4.056	< .001**

* < .05, ** < .01

Anmerkungen: SD, Standardabweichung.

Abbildung 21: Streudiagramm der einfachen linearen Regression Medikationsindex und Herzfrequenz.



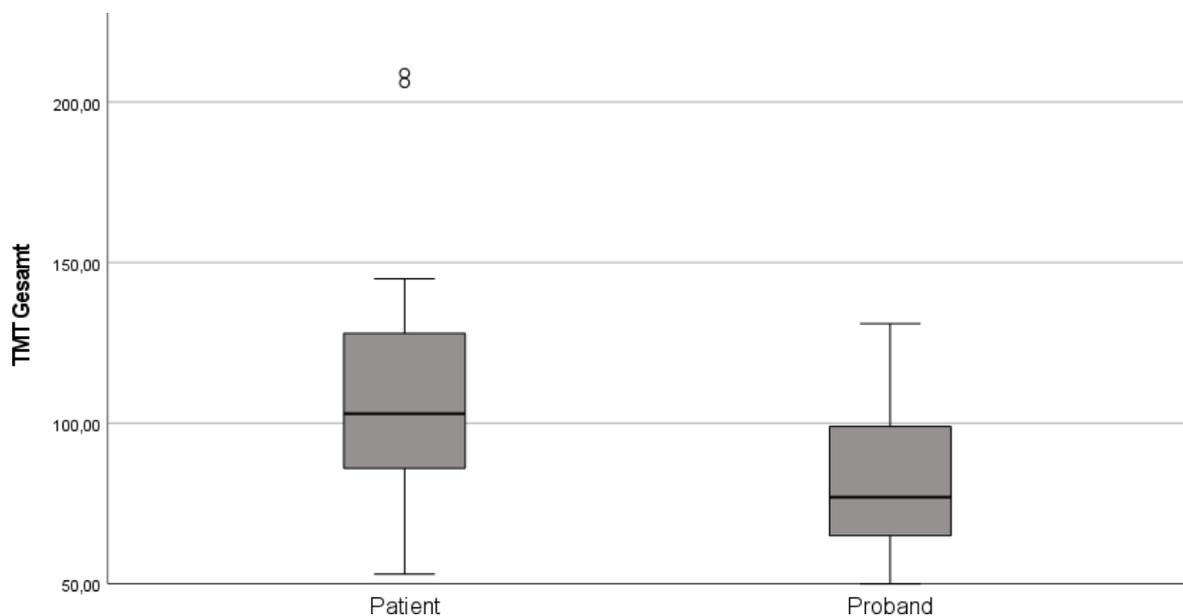
6.4. Ergebnisse zur Hypothese 3

Hypothese 3: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Beeinträchtigungen in den Tests zur kognitiven Leistungsfähigkeit, die die Bereiche Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und episodisches Gedächtnis widerspiegeln.

6.4.1. Gruppenvergleiche der testpsychologischen kognitiven Aufgaben

Es ergaben sich einzelne hypothesenkonforme Mittelwertsunterschiede in den kognitiven Aufgaben: Beim TMT B benötigten die Patienten 73.731 (29.914) und die Kontrollgruppe 54.560 (18.371) Sekunden mit $Z = -2.620$ und $p = .048^*$. Insgesamt brauchten die Patienten beim TMT gesamt durchschnittlich 107.269 (39.721) und die Kontrollgruppe 82.280 (23.879) Sekunden mit $p = .048^*$ (siehe Abbildung 22). Im TMT A brauchte die Patientengruppe 33.577 (SD: 12.329) und die Kontrollgruppe 27.720 (7.845) Sekunden. Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit $Z = -1.708$ und $p = .132$.

Abbildung 22: Gruppenvergleiche im TMT.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen. TMT, Trail Making Test.

Im Turm von London zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Tabelle 23 stellt die Ergebnisse der Gruppenvergleiche der testpsychologischen kognitiven Aufgaben zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe dar.

Tabelle 23: Gruppenvergleiche der testpsychologischen kognitiven Aufgaben zwischen den Patienten (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25).

	Patienten Mittel (SD)	Kontrollgruppe Mittel (SD)	Z	Signifikanz
TMT A	33.577 (12.329)	27.720 (7.845)	-1.708	.132
TMT B	73.731 (29.914)	54.560 (18.371)	-2.620	.048*
TMT gesamt	107.269 (39.721)	82.280 (23.879)	-2.516	.048*
TLD Anzahl gelöster Probleme	15.962 (1.612)	16.800 (1.936)	-1.939	.126
TLD durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	15.397 (13.669)	12.047 (7.666)	-.179	.91
TLD Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	1.654 (1.522)	.960 (1.060)	-1.707	.132

* < .05, ** < .01

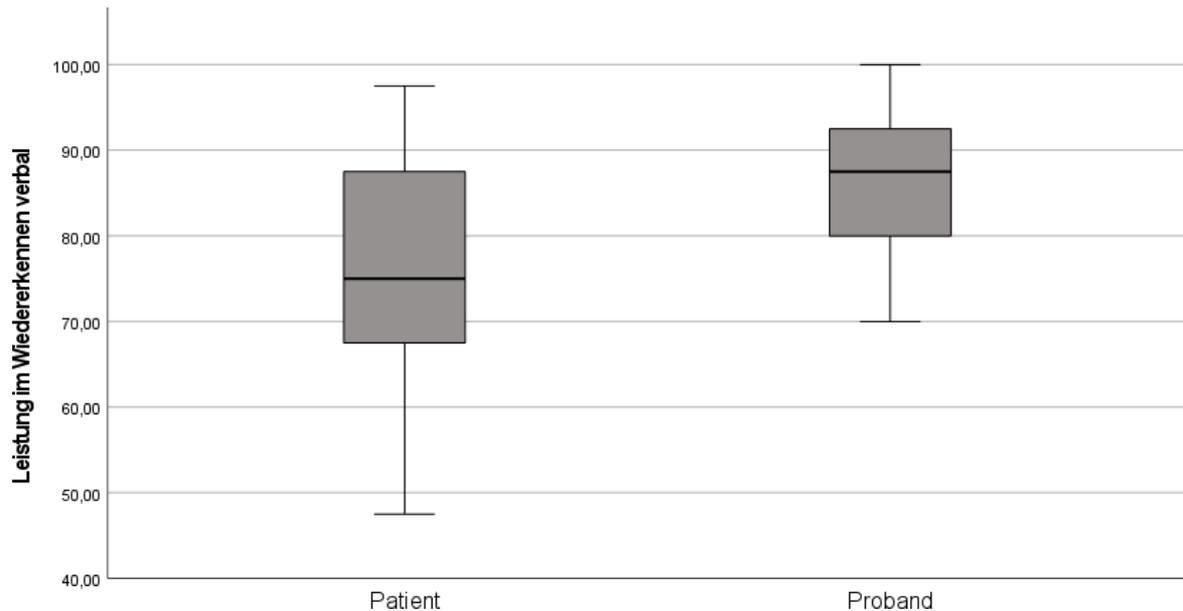
Anmerkungen: TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London, SD, Standardabweichung

Medikamenteneffekte konnten ausgeschlossen werden. Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen dem Medikationsindex sowie den einzelnen Medikamentenscores und den kognitiven Aufgaben.

6.4.2. Gruppenvergleiche der Lern- und Wiedergabeaufgaben

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Leistung im Wiedererkennen der verbalen Aufgaben am Computer, mit $Z = -2.644$ und $p = .048^*$. Die Patienten erkannten weniger Wörter wieder als die Kontrollgruppe (siehe Abbildung 23).

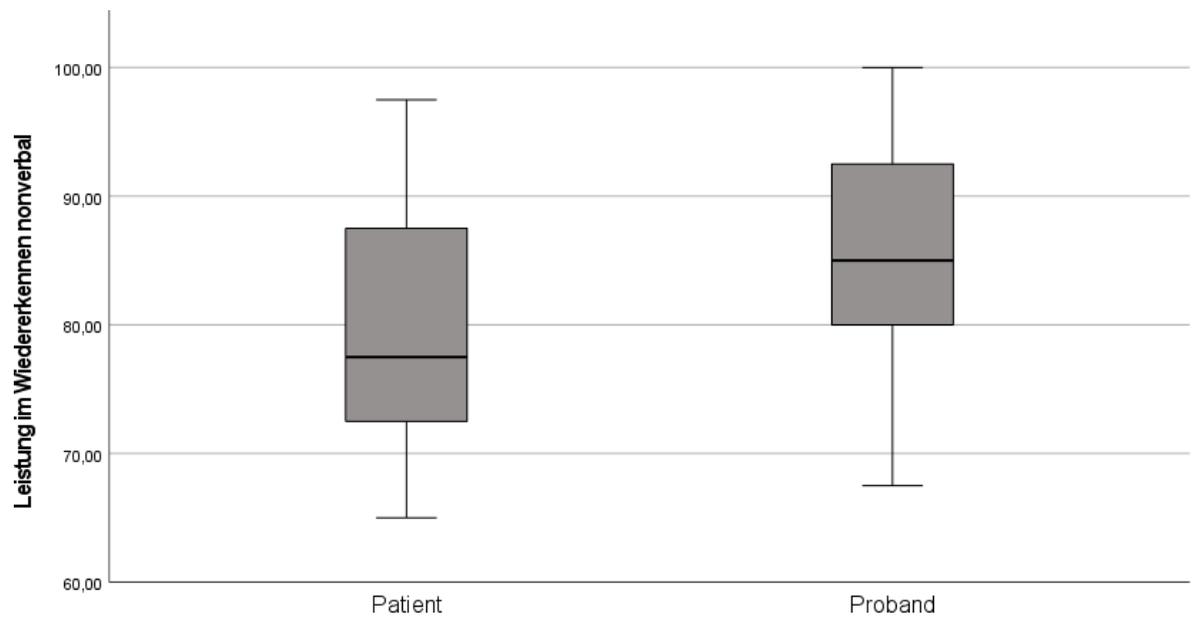
Abbildung 23: Gruppenvergleiche in der Leistung im Wiedererkennen im verbalen Durchgang.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

In den Mittelwertvergleichen der Leistung im Wiedererkennen des nonverbalen Durchganges gesamt, Teil 1 und Teil 2 und den Reaktionszeiten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander (siehe Abbildung 24).

Abbildung 24: Gruppenvergleiche in der Leistung im Wiedererkennen im nonverbalen Durchgang.



Anmerkungen: In der Mitte der Box befindet sich der Median als durchgehender Strich. Die mittleren 50 % der Daten liegen innerhalb der Box. Minimum und Maximum werden durch den unteren bzw. oberen Strich außerhalb der Box dargestellt, Ausreißer durch Kreise und Sternchen.

Tabelle 24 stellt die Ergebnisse der Gruppenvergleiche der kognitiven Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe dar.

Tabelle 24: Gruppenvergleiche der kognitiven Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer zwischen den Patienten (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25).

	Patienten Mittel (SD)	Kontrollen Mittel (SD)	Z	Signifikanz
Leistung im Wiedererkennen verbal	77.019 (13.929)	86.900 (8.269)	-2.644	.048*
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	79.615 (9.292)	84.700 (9.877)	-1.862	.126
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	80.962 (10.101)	84.400 (11.843)	-1.255	.279
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	78.2692 (12.95703)	85.0000 (10.40833)	-1.915	.126
Reaktionszeit gesamt nonverbal	1587.676 (288.744)	1661.384 (455.762)	-.113	.91
Reaktionszeit gesamt verbal	1440.778 (280.321)	1489.427 (318.252)	-.603	.656

*<.05, ** <.01

Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen der Leistung im nonverbalen und verbalen Wiedererkennen und den Reaktionszeiten der Patientengruppe mit dem Medikationsindex und den einzelnen Medikamentenscores.

6.5. Ergebnisse zur Hypothese 4

Hypothese 4: Wir erwarten einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und den physiologischen Parametern in dem Sinne, dass eine

niedrige HRV und veränderte andere physiologische Parameter mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gruppe der bipolaren Patienten in Remission zusammenhängen.

6.5.1. *Bipolare Patienten in Remission*

Korrelationen der kognitiven Aufgaben mit der HRV

Es zeigten sich bei den bipolaren Patienten weder bei den Werten des Frequenz- noch des Zeitbereichs signifikante Zusammenhänge mit den Werten der kognitiven Aufgaben (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26).

Tabelle 25: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben.

	SDNN		RMSDD		pNN50	
	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	-.039	.957	.050	.949	.038	.957
TMT B	-.227	.668	-.179	.764	-.199	.736
TMT Gesamt	-.206	.72	-.126	.807	-.142	.784
Turm von London: Anzahl insgesamt gelöster Probleme	-.189	.756	-.265	.612	-.311	.535
Turm von London: Durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	-.152	.764	-.318	.526	-.303	.545
Turm von London: Anzahl Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	-.056	.949	.111	.867	.092	.880

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSDD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden.

Tabelle 26: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben.

	VLF		LF		HF		LF / HF	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	-.037	.957	-.083	.896	-.046	.949	.049	.949
TMT B	-.263	.612	-.281	.6	-.108	.872	-.058	.949
TMT Gesamt	-.212	.717	-.236	.652	-.135	.789	.011	.983
Turm von London: Anzahl insgesamt gelöster Probleme	-.212	.717	-.214	.717	-.314	.526	.052	.949
Turm von London: Durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	-.134	.789	-.038	.957	-.163	.764	.306	.541
Turm von London: Anzahl Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	-.081	.903	-.184	.764	.033	.958	-.247	.627

Anmerkungen: VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF (ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz).

Korrelationen der Lern- und Wiedergabeaufgaben mit der HRV

Bei der Korrelation der Werte des Zeitbereichs der HRV mit der Leistung im nonverbalen und verbalen Wiedererkennen und den Reaktionszeiten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 27 und Tabelle 28).

Tabelle 27: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal / verbal und der Reaktionszeit.

	SDNN		RMSDD		pNN50	
	rho	p	rho	P	rho	p
Leistung im Wiedererkennen verbal	.290	.583	.137	.789	.158	.764
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	.382	.367	.309	.535	.324	.521
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	.177	.764	.107	.872	.151	.766
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	.402	.338	.356	.470	.350	.482
Reaktionszeit gesamt nonverbal	-.104	.872	.077	.909	.048	.949
Reaktionszeit gesamt verbal	.026	.961	.158	.764	.125	.809

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSDD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden.

Außerdem ergaben sich bei der Gruppe der bipolaren Patienten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Werten des Frequenzbereichs der HRV

und den Leistungen im nonverbalen und verbalen Wiedererkennen und den Reaktionszeiten.

Tabelle 28: Bipolare Patienten: Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal / verbal und der Reaktionszeit.

	VLF		LF		HF		LF / HF	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiedererkennen verbal	.332	.511	.350	.482	.417	.296	-.021	.979
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	.254	.615	.374	.404	.352	.482	-.094	.880
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	.172	.764	.314	.526	.209	.718	.096	.880
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	.235	.652	.315	.526	.397	.344	-.228	.668
Reaktionszeit gesamt nonverbal	-.091	.880	-.369	.414	-.140	.786	-.269	.604
Reaktionszeit gesamt verbal	.034	.958	-.236	.652	-.162	.764	-.135	.789

Anmerkungen: VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF (ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz).

Korrelationen der Lern- und Wiedergabeaufgaben mit den physiologischen Parametern

Es zeigten sich keine Zusammenhänge bei den Korrelationen der physiologischen Parameter mit der verbalen und nonverbalen Leistung im Wiedererkennen und den Reaktionszeiten in der Gruppe der bipolaren Patienten.

6.5.2. Gesunde Kontrollgruppe

Korrelationen der kognitiven Aufgaben mit den Werten der HRV

Es zeigten sich bei der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden keine Zusammenhänge zwischen den Werten des Zeitbereichs der HRV und den Ergebnissen in den kognitiven Aufgaben (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben.

	SDNN		RMSDD		pNN50	
	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	-.426	.288	-.540	.144	-.488	.150
TMT B	-.568	.144	-.578	.144	-.500	.150
TMT Gesamt	-.538	.144	-.588	.144	-.509	.150
Turm von London: Anzahl insgesamt gelöster Probleme	-.057	.949	.129	.795	.160	.764
Turm von London: Durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	-.148	.770	-.005	.983	.058	.949
Turm von London: Anzahl Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	-.196	.741	-.282	.6	-.256	.615

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSDD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden, TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London.

In der Korrelation der Werte des Frequenzbereichs der HRV und den kognitiven Aufgaben fanden sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben.

	VLF		LF		HF		LF / HF	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	-.093	.880	-.285	.594	-.489	.150	.134	.789
TMT B	-.186	.764	-.451	.216	-.521	.144	-.095	.880
TMT Gesamt	-.142	.784	-.418	.296	-.543	.144	-.029	.959
Turm von London: Anzahl insgesamt gelöster Probleme	-.271	.604	.017	.983	.245	.632	-.263	.612
Turm von London: Durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	-.050	.949	-.318	.526	.035	.958	-.302	.549
Turm von London: Anzahl Pausen insgesamt	-.162	.764	-.223	.682	-.473	.175	.172	.764

Anmerkungen: VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 Hz), LF (ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 Hz), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz). TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London.

Korrelationen der Lern- und Wiedergabeaufgaben mit den Werten der HRV

Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Werten des Zeitbereichs der HRV und der verbalen und nonverbalen Leistung im Wiedererkennen und den Reaktionszeiten in der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal / verbal und Reaktionszeit.

	SDNN		RMSSD		pNN50	
	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiedererkennen verbal	.189	.756	.204	.723	.167	.763
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	.500	.150	.546	.144	.492	.150
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	.501	.150	.603	.144	.569	.144
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	.330	.511	.328	.511	.261	.614
Reaktionszeit gesamt nonverbal	.064	.942	-.161	.764	-.165	.764
Reaktionszeit gesamt verbal	.035	.958	-.103	.872	-.098	.880

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSSD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden.

Bei den Korrelationen zwischen den Werten des Frequenzbereichs der HRV und der verbalen und nonverbalen Leistung im Wiedererkennen und den Reaktionszeiten fanden sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal/verbal und der Reaktionszeit.

	VLF		LF		HF		LF / HF	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiedererkennen verbal	-.208	.718	-.107	.872	.196	.741	-.336	.511
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	.174	.764	.400	.338	.468	.179	-.104	.872
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	.292	.580	.386	.384	.537	.144	-.153	.764
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	-.012	.983	.257	.615	.274	.604	-.101	.872
Reaktionszeit gesamt nonverbal	-.012	.983	.149	.770	-.278	.603	.436	.262
Reaktionszeit gesamt verbal	-.073	.916	.029	.959	-.133	.789	.156	.764

Anmerkungen: VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF (ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15 HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz).

Korrelationen der Lern- und Wiedergabeaufgaben mit den physiologischen Parametern

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der verbalen und nonverbalen Leistung im Wiedererkennen und den Reaktionszeiten mit den physiologischen Parametern bei den gesunden Kontrollprobanden.

6.6. Ergebnisse zur Hypothese 5

Hypothese 5: Wir erwarten, dass eine höhere State-Angst im Sinne von einem höheren Stresserleben sowie höhere depressive oder manische Werte in der individuellen Psychopathologie mit schlechteren Ergebnissen in den Testaufgaben zur kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gruppe der bipolaren Patienten assoziiert sind.

6.6.1. Bipolare Patienten in Remission

Ergebnisse der Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten den kognitiven Aufgaben

Es zeigten sich keine hypothesenkonforme Zusammenhänge zwischen den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben und den Parametern der individuellen Psychopathologie (siehe Tabellen 33 und 34).

Tabelle 33: Bipolare Patienten (N = 26): Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 1.

	BDI-II		BRMAS		PANAS PA		PANAS NA	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	.435	.355	.049	.967	-.092	.932	.289	.528
TMT B	.453	.355	.001	.996	-.015	.985	.394	.355
TMT gesamt	.507	.21	.005	.996	-.048	.967	.392	.355
TLD Anzahl gelöster Probleme	.178	.746	-.236	.656	-.386	.355	.080	.949
TLD durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	.156	.806	-.310	.508	-.203	.676	.153	.806
TLD Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	.217	.676	-.131	.857	-.068	.949	.199	.676

Anmerkungen: TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London, BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt).

Tabelle 34: Bipolare Patienten (N = 26): Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 2.

	SCL-90-R DEP		SCL-90-R GSI		STAI	
	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	.061	.967	.172	.747	.330	.454
TMT B	.210	.676	.286	.528	.364	.357
TMT gesamt	.201	.676	.277	.541	.370	.357
TLD Anzahl gelöster Probleme	.163	.776	-.013	.985	.004	.996
TLD durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	.401	.355	.273	.544	.399	.355
TLD Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	.037	.979	-.019	.985	.253	.596

Anmerkungen: TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London, SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

Ergebnisse der Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten der Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer

Es zeigten sich bei den Korrelationen der Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer mit den Parametern der Psychopathologie keine Zusammenhänge in der Gruppe der bipolaren Patienten (siehe Tabellen 35 und 36).

Tabelle 35: Bipolare Patienten (N = 26): Korrelationen der Leistung im Wiedererkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 1.

	BDI-II		BRMAS		PANAS PA		PANAS NA	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiedererkennen verbal	-.566	.168	.031	.985	.105	.894	-.581	.168
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	-.327	.474	.023	.985	-.140	.833	-.286	.528
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	-.299	.528	.168	.759	-.033	.984	-.228	.662
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	-.304	.528	-.221	.665	-.118	.866	-.229	.662
Reaktionszeit gesamt nonverbal	.350	.406	-.026	.985	-.298	.528	.215	.676
Reaktionszeit gesamt verbal	.449	.355	-.200	.676	-.407	.355	.355	.370

Anmerkungen: BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt).

Tabelle 36: Bipolare Patienten (N =26): Korrelationen der Leistung im Wiederkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 2.

	SCL-90-R DEP		SCL-90-R GSI		STAI	
	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiederkennen Verbal	-.366	.357	-.507	.21	-.310	.508
Leistung im Wiederkennen nonverbal gesamt	-.079	.949	-.220	.665	-.002	.996
Leistung im Wiederkennen nonverbal Teil 1	.042	.967	-.077	.949	-.052	.967
Leistung im Wiederkennen nonverbal Teil 2	-.178	.743	-.283	.530	-.013	.985
Reaktionszeit gesamt nonverbal	.140	.833	.185	.73	.222	.665
Reaktionszeit gesamt verbal	.278	.541	.275	.541	.253	.596

Anmerkungen: SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

6.6.2. Gesunde Kontrollgruppe

Ergebnisse der Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten den kognitiven Aufgaben

Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben und den Parametern der individuellen Psychopathologie bei der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabellen 37 und 38).

Tabelle 37: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Parameter der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 1.

	BDI-II		BRMAS		PANAS PA		PANAS NA	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	.505	.21	.130	.857	.130	.857	.416	.355
TMT B	.363	.367	-.110	.894	.135	.857	.389	.355
TMT gesamt	.436	.355	-.032	.985	.133	.857	.421	.355
TLD Anzahl gelöster Probleme	.184	.743	.088	.940	-.075	.949	.018	.985
TLD durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	.106	.894	-.227	.665	-.029	.985	.148	.833
TLD Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	.196	.704	-.048	.967	.001	.996	-.203	.676

Anmerkungen: TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London, BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt).

Tabelle 38: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Parameter der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 2.

	SCL-90-R DEP		SCL-90-R GSI		STAI	
	rho	p	rho	p	rho	p
TMT A	.385	.355	.275	.552	.059	.967
TMT B	.302	.528	.203	.676	.125	.857
TMT gesamt	.360	.370	.238	.662	.110	.894
TLD Anzahl gelöster Probleme	-.024	.985	.232	.662	.152	.821
TLD durchschnittlich benötigte Zeit für alle Probleme	-.030	.985	.246	.637	.014	.985
TLD Pausen insgesamt bei gelösten Problemen	.158	.806	.105	.894	-.267	.576

Anmerkungen: TMT, Trail Making Test, TLD, Turm von London, SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

Korrelationen der Parameter der Psychopathologie mit den Werten der Lern- und Wiedergabeaufgaben

Bei den Korrelationen der Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer und den Parametern der Psychopathologie der gesunden Kontrollprobanden zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabellen 39 und 40).

Tabelle 39: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Leistung im Wiedererkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 1.

	BDI-II		BRMAS		PANAS PA		PANAS NA	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiedererkennen verbal	-.093	.932	.046	.967	-.446	.355	-.373	.357
Leistung im Wiedererkennen nonverbal gesamt	-.074	.950	.111	.894	-.387	.355	-.558	.168
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 1	-.088	.940	.053	.967	-.327	.473	-.571	.168
Leistung im Wiedererkennen nonverbal Teil 2	-.043	.967	.125	.857	-.377	.357	-.440	.355
Reaktionszeit gesamt nonverbal	.019	.985	.143	.833	.305	.528	.248	.637
Reaktionszeit gesamt verbal	.048	.967	.078	.949	.068	.950	.209	.676

Anmerkungen: BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt).

Tabelle 40: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Leistung im Wiederkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 2.

	SCL-90-R DEP		SCL-90-R GSI		STAI	
	rho	p	rho	p	rho	p
Leistung im Wiederkennen verbal	-.294	.528	-.510	.21	.120	.867
Leistung im Wiederkennen nonverbal gesamt	-.071	.949	-.181	.743	-.126	.857
Leistung im Wiederkennen nonverbal Teil 1	-.071	.949	-.101	.905	-.180	.743
Leistung im Wiederkennen nonverbal Teil 2	-.059	.967	-.266	.576	-.078	.949
Reaktionszeit nonverbal	-.393	.355	-.009	.995	.046	.967
Reaktionszeit verbal	-.390	.355	-.052	.967	.216	.676

Anmerkungen: SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

6.7. Ergebnisse Hypothese 6

Hypothese 6: Wir erwarten einen Zusammenhang zwischen einer höheren State-Angst als Zeichen für ein höheres Stresserleben und höheren depressiven oder manischen Werten in der individuellen Psychopathologie und einer reduzierten HRV bzw. veränderten physiologischen Parametern.

6.7.1. Bipolare Patienten in Remission

Korrelationen der HRV-Werte mit den Parametern der Psychopathologie

In den Korrelationen zwischen den Werten des Zeitbereichs sowie des Frequenzbereichs der HRV und den Parametern der Psychopathologie fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabellen 41 und 42).

Tabelle 41: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen des Zeitbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie.

	SDNN		RMSDD		pNN50	
	rho	p	rho	p	rho	p
BDI-II	-.270	.802	-.337	.850	-.309	.850
BRMAS	.195	.903	.130	.850	.143	.850
PANAS PA	-.066	.850	-.163	.873	-.130	.937
PANAS NA	-.458	.880	-.568	.959	-.535	.993
SCL-90-R DEP	-.343	.689	-.390	.591	-.378	.648
SCL-90-R GSI	-.127	.850	-.147	.850	-.136	.860
STAI	-.290	.959	-.289	.935	-.273	.937

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSDD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden, BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

Tabelle 42: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen des Frequenzbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie.

	VLF		LF		HF		LF/HF Ratio	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
BDI-II	-.411	.567	-.401	.591	-.378	.567	.086	.896
BRMAS	-.002	.993	-.033	.873	.103	.959	.138	.850
PANAS PA	.322	.591	.329	.591	.335	.591	.05	.937
PANAS NA	-.130	.850	-.133	.850	-.217	.850	.006	.993
SCL-90-R DEP	-.423	.535	-.444	.721	-.255	.437	.34	.591
SCL-90-R GSI	-.326	.591	-.292	.850	-.211	.648	.18	.850
STAI	-.128	.850	-.126	.886	-.088	.850	.174	.850

Anmerkungen: VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF (ms²), low frequency power (0.04-0.15 HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15-0.4 Hz), BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

Korrelationen der physiologischen Parameter mit den Parametern der Psychopathologie

Nach der Spearman Korrelation lagen bei den Patienten mit Bipolarer Störung keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den physiologischen Parametern und den Werten der individuellen Psychopathologie vor (siehe Tabelle 43).

Tabelle 43: Bipolare Patienten: Korrelationen der physiologischen Parameter mit den Parametern der Psychopathologie.

	Summenwert Hauttemperatur (N = 24)		Summenwert Hautleitwert (N = 23)		Summenwert Atemfrequenz (N = 23)		Summenwert Herzfrequenz (N = 24)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
BDI-II	.171	.850	-.075	.993	.073	.850	.181	.903
BRMAS	.152	.903	-.108	.873	.009	.850	.010	.850
PANAS PA	-.108	.903	-.203	.850	.103	.850	.003	.573
PANAS NA	.041	.850	.086	.873	.149	.850	.136	.903
SCL-90-R DEP	.226	.850	.157	.993	.083	.903	.523	.873
SCL-90-R GSI	.123	.873	.074	.957	.186	.437	.392	.850
STAI	.069	.993	.102	.902	.144	.850	.243	.802

Anmerkungen: BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

6.7.2. Gesunde Kontrollgruppe

Korrelationen der Werte der HRV mit den Parametern der Psychopathologie

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Werten des Zeitbereichs der HRV und den Werten in der individuellen Psychopathologie bei der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabellen 44 und 45).

Tabelle 44: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie.

	SDNN		RMSDD		pNN50	
	rho	p	rho	p	rho	p
BDI-II	-.270	.686	-.337	.591	-.309	.616
BRMAS	.195	.850	.130	.850	.143	.850
PANAS PA	-.066	.903	-.163	.850	-.130	.850
PANAS NA	-.458	.437	-.568	.437	-.535	.437
SCL-90-R DEP	-.343	.591	-.390	.567	-.378	.588
SCL-90-R GSI	-.127	.850	-.147	.850	-.136	.850
STAI	-.290	.648	-.289	.648	-.273	.683

Anmerkungen: SDNN (ms), Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung, RMSDD (ms), Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, pNN50 (%), Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden, BDI-II, Beck-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

Ebenso fanden sich in der Korrelation zwischen den Werten des Frequenzbereichs der gesunden Kontrollgruppe und den Werten in der individuellen Psychopathologie keine signifikanten Zusammenhänge.

Tabelle 45: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie.

	VLF		LF		HF		LF/HF Ratio	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
BDI-II	-.149	.850	-.401	.567	-.121	.850	.174	.850
BRMAS	-.273	.683	-.033	.959	.403	.567	.163	.850
PANAS PA	.180	.850	.329	.591	.222	.850	.473	.437
PANAS NA	-.065	.903	-.133	.850	-.144	.850	.341	.591
SCL-90-R DEP	-.173	.850	-.444	.437	-.048	.937	.214	.850
SCL-90-R GSI	.015	.993	-.292	.648	.153	.850	.282	.653
STAI	-.169	.850	-.126	.850	-.186	.850	-.012	.993

Anmerkungen: VLF (ms²), very low frequency power (0.00 bis 0.04 HZ), LF (ms²), low frequency power (0.04 bis 0.15HZ), HF (ms²), high frequency power (0.15 bis 0.4 Hz), BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

Korrelationen der physiologischen Parameter mit den Werten der Psychopathologie

Nach der Spearman Korrelation ergaben sich in der gesunden Kontrollgruppe keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den physiologischen Parametern und den Werten der individuellen Psychopathologie (siehe Tabelle 46).

Tabelle 46: Gesunde Kontrollgruppe: Korrelationen der physiologischen Parameter mit den Parametern der Psychopathologie.

	Summenwert Hauttemperatur (N = 25)		Summenwert Hautleitwert (N = 25)		Summenwert Atemfrequenz (N = 24)		Summenwert Herzfrequenz (N = 25)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
BDI-II	.047	.937	-.477	.591	-.269	.850	.036	.616
BRMAS	-0.13	.437	-.065	.591	.067	.964	.351	.850
PANAS PA	.36	.689	-.312	.616	.095	.640	-.003	.903
PANAS NA	.338	.959	-.447	.880	-.192	.880	-.026	.959
SCL-90-R DEP	.303	.850	-.091	.993	-.182	.850	.059	.850
SCL-90-R GSI	.007	.903	-.312	.591	-.129	.923	.074	.850
STAI	.029	.903	-.222	.437	-.144	.993	.101	.873

Anmerkungen: BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II, BRMAS, Bech-Rafaelsen-Manie-Skala, PANAS, Positive and Negative Affect Schedule, NA (negativer Affekt), PA (positiver Affekt), SCL-90-R, Symptom-Checkliste, STAI, State-Trait-Angstinventar.

7. Diskussion

Die Dissertation befasste sich mit der Ausprägung physiologischer Parameter bei Patienten mit Bipolarer Störung in Assoziation mit kognitiver Leistungsfähigkeit. Ziel der Arbeit war es zu überprüfen, ob bestimmte Beeinträchtigungen und Merkmale die Episoden einer Bipolaren Störung überdauern und sich auch in der Remission der Erkrankung zeigen. So wurden bipolare Patienten in Remission mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und überprüft, ob signifikante Veränderungen in physiologischen Parametern während der Bearbeitung von Testaufgaben als Zeichen für eine höhere Erregung im ANS vorliegen, und ob eine signifikant reduzierte HRV in einer Ruhemessung als Zeichen für eine Dysbalance des ANS auftrat. Ebenso wurde überprüft, ob bipolare Patienten in Remission im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant in den Tests zur kognitiven Leistungsfähigkeit, die die Bereiche Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und episodisches Gedächtnis widerspiegeln, Auffälligkeiten zeigten. Des Weiteren wurde überprüft, ob eine erhöhte Erregung im ANS und eine Dysbalance im ANS mit schlechteren Lernleistungen vergegenwärtigt sind. Zusätzlich wurde die individuelle Psychopathologie erhoben, um etwaige Zusammenhänge von depressiven oder manischen Werten einerseits und andererseits der State-Angst mit der HRV, den anderen physiologischen Parametern und der kognitiven Leistungsfähigkeit zu überprüfen.

Die Studie hat sich zur Aufgabe gemacht folgende Hypothesen zu überprüfen:

Hypothese 1: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte Herzratenvariabilität.

Hypothese 2: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe veränderte physiologische Parameter während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben.

Hypothese 3: Bipolare Patienten in Remission zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Beeinträchtigungen in den Tests zur kognitiven Leistungsfähigkeit, die die Bereiche Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und episodisches Gedächtnis widerspiegeln.

Hypothese 4: Wir erwarten einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und den physiologischen Parametern in dem Sinne, dass eine

niedrige HRV und veränderte andere physiologische Parameter mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gruppe der bipolaren Patienten in Remission zusammenhängen.

Hypothese 5: Wir erwarten, dass eine höhere State-Angst im Sinne von einem höheren Stresserleben und erhöhte depressive oder manische Werte in der individuellen Psychopathologie mit schlechteren Ergebnissen in den Testaufgaben zur kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gruppe der bipolaren Patienten assoziiert sind.

Hypothese 6: Wir erwarten einen Zusammenhang zwischen einer höheren State-Angst als Zeichen für ein höheres Stresserleben und höheren depressiven oder manischen Werten in der individuellen Psychopathologie und einer reduzierten HRV bzw. veränderten physiologischen Parametern.

Um dies zu belegen, wurden Patienten mit Bipolarer Störung in remittiertem Zustand und gesunde Kontrollprobanden rekrutiert und zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit verschiedene Verfahren, sowohl computerbasiert als auch testbasiert, mit den Gruppen durchgeführt. Bei den computerbasierten Verfahren wurden gleichzeitig die physiologischen Parameter bis auf die HRV abgeleitet. Die HRV wurde in einer 5-minütigen Ruhemessung ermittelt. Außerdem wurde die Psychopathologie anhand von testpsychologischen Instrumenten erhoben.

7.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

7.1.1. Betrachtung der Gesamtgruppe: Gruppenvergleiche der Herzratenvariabilität

Die Gruppen wurden auf Unterschiede in der HRV abgeleitet in einer 5-minütigen Ruhemessung hin untersucht. Im Mittelwertvergleich der HRV zwischen den Patienten mit Bipolarer Störung in Remission und der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich signifikante hypothesenkonforme Gruppenunterschiede. Die Patientengruppe zeigte sowohl im Zeitbereich als auch im Frequenzbereich der HRV reduzierte Parameter im Vergleich zu den Gesunden. Im Zeitbereich der HRV zeigte sich dabei ein signifikanter Unterschied bezogen auf die SDNN. Die SDNN war bei den remittiert bipolaren Patienten im Vergleich zu den Gesunden signifikant reduziert. Im Frequenzbereich der HRV gab es signifikante Mittelwertsunterschiede in den Werten der VLF und HF, die bei den Patienten signifikant reduziert waren. Bzgl. der LF zeigte sich ein tendenzieller Unterschied zwischen den Gruppen, diese war bei der Patientengruppe tendenziell

reduziert im Vergleich zu den Gesunden. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab es bei den Werten RMSSD, pNN50 sowie der LF/HF ratio.

Die Ergebnisse unterstreichen die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse, dass Patienten mit einer Bipolaren Störung im Vergleich zu Gesunden eine verminderte HRV aufweisen.^{9,14-16} Die reduzierte HRV stützt damit die Hypothese einer Dysbalance des ANS bei Patienten mit Bipolarer Störung und dass eine überdauernde Dysbalance – auch in Remission – vorliegt. Der HF wird dabei v.a. parasympathische kardiale Einflüsse zugesprochen, der LF eine Kombination aus parasympathischen und sympathischen.¹⁵ Der SDNN wird vorrangig sympathische, aber auch parasympathische Einflüsse zugeschrieben.⁸ Eine reduzierte HRV durch eine Suppression des Parasympathikus und/oder eine Überaktivität des Sympathikus wird dabei mit einer maladaptiven Reaktion auf Stress in Verbindung gesetzt.¹² In der Literatur finden sich verschiedene Werte der HRV auffällig. Eine signifikant reduzierte SDNN wird in mehreren Studien ähnlich wie in unserer Studie beschrieben.^{14,16,33,43} Ebenso finden neuere Studien^{10,15,33} ebenso eine Reduktion der HF bei bipolaren Patienten in Remission. Allerdings berichten Studien zum Teil zu der vorliegenden Untersuchung auch andere Werte der HRV bei Patienten mit Bipolarer Störung in Remission verändert, wie z.B. eine reduzierte LF/HF ratio und eine erhöhte HF,¹⁶ oder eine reduzierte RMSSD und pNN50,¹² die wir nicht nachweisen konnten. Außerdem ist in verschiedenen Studien^{10,11,43} die LF signifikant reduziert bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden. Hier fanden wir nur den oben genannten Trend im Gruppenvergleich. Die unterschiedlichen Ergebnisse bezogen auf einzelne Werte der HRV könnten durch unterschiedliche Methodendesigns erklärt werden. Einige Studien untersuchten ebenfalls Mittelwertsunterschiede der HRV zwischen bipolar Erkrankten in Remission und Gesunden.^{16,33} Faurholt-Jepsen et al.¹³ verglich die HRV allerdings bei unterschiedlichen affektiven Episoden, depressiv, euthym und manisch, bei Bipolarer Erkrankung. Andere Studien^{10,33} verglichen die HRV zwischen Patienten mit Bipolarer Störung, Major Depression und Gesunden. Wieder andere¹² zwischen Patienten mit Bipolarer Störung in manischer Episode und Schizophrenie. Die Ableitung der HRV variierte in vielen Studien. So wurde die HRV teils in längeren EKG-Messungen abgeleitet, z. B. in 30-Minuten-Ableitungen,⁴³ oder zu anderen Zeitpunkten, wie der Bettzeitperiode.³³ Teilweise wurde die HRV in Ruhemessungen abgeleitet (u.a. Basset et al.³³) und teilweise nicht (u.a. bei Faurholt-Jepsen et al.¹³ und Gruber et al.⁴²). Zudem wurden auch unterschiedliche Parameter zur Ableitung

der HRV herangezogen z.B. nur die HF wie bei Gruber et al.⁴² und nur die SDNN und LF/HF ratio bei Levy³². Auf die HRV einflussnehmenden Faktoren wie Rauchen wurden nicht immer erhoben oder nicht immer in die Analyse der HRV eingeschlossen. In einer neuen Metaanalyse zur HRV bei bipolaren Patienten kritisierte Faurholt-Jepsen et al.¹⁵ zudem, dass eine große Heterogenität zwischen den Studien und eine geringe Studienqualität bestünde, und dass jene Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen und Koffein Konsum, die einen möglichen Einfluss auf die HRV haben, nicht berücksichtigt worden seien. Zuletzt unterscheiden sich auch die Stichprobengrößen zwischen den Studien, zum Teil waren es kleinere Stichproben,^{12,42} in vielen Fällen^{10,16,33,43} allerdings auch größere Stichproben als in der vorliegenden Untersuchung. Eine größere Stichprobe könnte in unserem Falle zum Beispiel auch Aufschluss darüber geben, ob die LF signifikant reduziert wäre bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden. Ebenso könnte eine größere Stichprobe auch untersuchen, ob weitere Werte wie die pNN50 und die RMSSD reduziert im Vergleich zu Gesunden wären.

In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem nach der Methode von Almeida et al.⁶¹ errechneten Medikationsindex und den einzelnen Parametern der HRV. Laut Basset et al.³³ können insbesondere Antidepressiva einen möglichen Einfluss auf die HRV haben. Es ergaben sich auch hier keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Score der Antidepressiva und den Parametern der HRV. In der Metaanalyse von Faurholt-Jepsen et al.¹⁵ wurde kritisiert, dass der Einfluss der Medikation auf die HRV bisher nicht ausreichend untersucht wurde und die Medikation in zahlreichen Studien (bis auf Basset et al.³³) nicht als Covariable einbezogen worden ist. Laut Faurholt-Jepsen et al.¹⁵ ist es wahrscheinlich, dass die Medikation bei bipolaren Patienten einen Effekt auf die HRV hat. Demnach können die in Studien ermittelten Unterschiede in der HRV bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zu Gesunden auch durch die Einnahme von Psychopharmaka beeinflusst sein.

Letztendlich unterstützen unsere Ergebnisse den aktuellen Forschungsstand, dass bei Patienten mit Bipolarer Störung in Remission im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte HRV besteht. In der Untersuchung waren die SDNN, die HF und die VLF signifikant reduziert bei den remittiert bipolaren Patienten im Vergleich zu den Gesunden. Es ist dabei noch nicht klar, ob Veränderungen der HRV eine Ursache oder

Konsequenz der Erkrankung sein könnten.¹⁵ Persistierende Änderungen in der HRV können außerdem auf Veränderungen im Gehirn hinweisen, da die HRV Zeichen für die autonome Dysfunktion und dessen Netzwerk im Gehirn ist.¹⁵ Die Ergebnisse unterstreichen damit die Hinweise, dass das ANS bei Patienten mit Bipolarer Erkrankung in Remission nicht vollkommen funktionsfähig ist und eine Dysbalance des ANS vorliegt. In zukünftigen Studien könnte ein größerer Stichprobenumfang Hinweise darüber geben, ob weitere Parameter der HRV signifikant reduziert sind bei bipolaren Patienten in Remission.

7.1.2. Betrachtung der Gesamtgruppe: Gruppenvergleiche der anderen physiologischen Parameter

Die Gruppen wurden auf Unterschiede in physiologischen Parametern hin untersucht, die während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben abgeleitet wurden. Im Gegensatz zu den Auffälligkeiten in der HRV ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe in den Mittelwerten der Atemfrequenz, der Hauttemperatur, dem Hautleitwert und der Herzfrequenz. Die Patientengruppe zeigte demnach keine höhere Erregung im ANS als die Gesunden bei der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben.

In der Literatur finden sich verschiedene Ergebnisse bezüglich veränderter physiologischer Parameter bei bipolaren Patienten. Eine Studie gibt Rückschlüsse darauf, dass eine höhere Erregung im ANS bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden in Remission vorliegen könnte. Euthyme bipolare Patienten zeigten in der Untersuchung von Levy¹⁷ größere Veränderungen in allen für das autonome Nervensystem abgeleiteten Parametern, also der Herzfrequenz, der Hauttemperatur und der GSR, sowohl in einer Ruhemessung, als auch in einer Messung während verschiedener kognitiver Aufgaben. Auch die errechnete Änderung in den physiologischen Parametern zwischen der Ruhemessung und der kognitiven Testperiode war bei bipolaren Patienten in Remission höher als bei den Gesunden. Henry et al.¹² fand bei bipolaren Patienten in manischer Episode in einer 5-minütigen Ruhemessung eine Erhöhung der Herzfrequenz neben veränderten Parametern der HRV im Vergleich zu Gesunden. Andere physiologische Parameter wurden in dieser Studie nicht abgeleitet. In der Studie von Lee et al.¹⁴ war die Herzfrequenz im Mittel wie in unserer Untersuchung nicht signifikant unterschiedlich zwischen bipolaren Patienten in Remission und Gesunden. Andere Autoren^{16,42} fanden ebenfalls keine signifikanten Mittelwertsunterschiede in der Herzfrequenz im Vergleich zu Gesunden

und zusätzlich, ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung, keine signifikanten Mittelwertsunterschiede bei der Atemfrequenz und der Hauttemperatur.

Insgesamt ist zu beachten, dass sich die Studiendesigns von den berichteten Studien zu der vorliegenden Untersuchung unterscheiden. In der vorliegenden Untersuchung wurden Herzfrequenz, Hauttemperatur, Atemfrequenz und Hautleitwert nicht in Ruhe abgeleitet wie bei Cohen et al.¹⁶. Bei Gruber et al.⁴² wurden die Parameter im alltäglichen Leben an sechs aufeinanderfolgenden Tagen abgeleitet. Die Stichprobengrößen der genannten Studien unterscheiden sich ebenfalls zu der vorliegenden Studie. Bei Cohen et al.¹⁶, Lee et al.¹⁴ und Levy¹⁷ war die Stichprobe größer als in der vorliegenden Untersuchung, bei Gruber et al.⁴² und Henry et al.¹² waren die Stichproben der bipolaren Patientengruppe kleiner. Bis auf Levy¹⁷ untersuchten die anderen Studien vorrangig die HRV bei bipolaren Patienten und die anderen physiologische Parameter wurden zusätzlich abgeleitet. Letztendlich ist festzuhalten, dass nur eine Studie (Levy¹⁷) Unterschiede im Hautleitwert und der Hauttemperatur im Vergleich zu Gesunden berichtet hat. Eine Erhöhung der Herzfrequenz wurde bei Levy¹⁷ und bei Henry et al.¹², hier allerdings bei manischen Patienten im Vergleich zu Gesunden, festgestellt. Insgesamt scheint die Studienlage bzgl. signifikanter Mittelwertsunterschiede in physiologischen Parametern zwischen bipolar Erkrankten und Gesunden nicht konsistent.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein starker positiver Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem errechneten Medikationsindex der Patientengruppe. In einer einfachen linearen Regression zeigte sich, dass wenn der Medikationsindex um 1 steigt, die Herzfrequenz um 6.749 steigt. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Medikamentengruppen, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren, Antipsychotika und Anxiolytika, korrelierten diese nicht mit der Herzfrequenz. Es scheint, dass die Einnahme von mehreren Medikamenten auf die Herzfrequenz abgeleitet während der Bearbeitung von Lernaufgaben Einfluss nimmt. Es ist bekannt, dass Psychopharmaka in der Lage sind, die Funktion des Herzens zu beeinflussen und Tachykardien hervorrufen können.¹² In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich die mittlere Herzfrequenz bei der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben bei Patienten mit bipolarer Störung in Remission allerdings im Normbereich und nicht tachykard. In der Studie von Levy¹⁷ wurde die Medikation bei bipolaren Patienten zwar erhoben, mögliche Medikamenteneffekte wurden allerdings nicht

untersucht. In der Studie von Henry et al.¹² ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Medikation und der Herzfrequenz bzw. den anderen erhobenen Parametern. Auch die Kombination von verschiedenen Medikamenten im Vergleich zu einer alleinigen antipsychotischen Medikation in der Patientengruppe führte zu keinen signifikanten Unterschieden bei den Parametern. Bei Lee et al.¹⁴ ergab sich ebenfalls kein signifikanter Effekt auf die Herzfrequenz, wenn Patienten eine bestimmte Medikamentengruppe (Lithium, Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva) erhielten.

Zusammenfassend zeigten die Patienten mit Bipolarer Störung in Remission im Vergleich zu Gesunden keine erhöhte physiologische Erregung im ANS als Zeichen für ein erhöhtes Stresserleben. Eine mögliche erhöhte physiologische Erregung im ANS wurde dabei erhoben durch verschiedene physiologische Parameter und zwar der Atemfrequenz, der Herzfrequenz, dem Hautleitwert und der Hauttemperatur während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben. Im Gegensatz zu den Mittelwertsunterschieden der HRV in Ruhe scheinen nach aktueller Literatur und den vorliegenden Ergebnissen physiologische Parameter bei Patienten mit bipolarer Störung in Remission im Vergleich zu Gesunden nicht verändert. Ein erhöhtes Stresserleben als Zeichen für eine Sympathikusaktivierung in Form von Erhöhung der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, des Hautleitwert und eine Senkung der Hauttemperatur zeigt sich während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben bei der Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden in unserer Studie nicht. Es ist zu beachten, dass die Einnahme von mehreren Medikamenten einen Einfluss auf die Herzfrequenz der Patienten zu haben scheint, dies aber zu keinem signifikanten Mittelwertsunterschied führt. In einer größeren Stichprobe könnte untersucht werden, ob sich die Herzfrequenz signifikant erhöht zeigt bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Gesunden und inwiefern die Einnahme von Medikamenten einen Einfluss darauf hat.

7.1.3. Betrachtung der Gesamtgruppe: Kognitive Leistungsfähigkeit

Die Kognitive Leistungsfähigkeit wurde in den Gruppen einerseits durch computerbasierte andererseits durch testbasierte Aufgaben erhoben. Die Bipolaren Patienten in Remission fielen durch schlechtere kognitive Leistungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Die Domänen, die vorrangig Defizite in der

Untersuchung zeigten, waren das verbale Lernen und Gedächtnis und exekutive Funktionen.

Es ergaben sich hypothesenkonforme signifikante Mittelwertsunterschiede bei einzelnen Werten zur Ermittlung der exekutiven Funktionen. Die Patientengruppe zeigte eine schlechtere Performanz in exekutiven Funktionen im TMT B und TMT gesamt, allerdings nicht im TLD. Im TMT B und TMT gesamt benötigte die Patientengruppe eine längere Bearbeitungszeit als die Gesunden. Die problemlösenden Fähigkeiten im TLD waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. Defizite bei exekutiven Funktionen bei bipolaren Patienten in Remission im Vergleich zu Gesunden werden in verschiedenen Studien beschrieben, so wie bei Martinez-Aran et al.³¹. In der Studie hatten die Patienten mit bipolarer Störung in Remission eine niedrigere Performanz im TMT B als die Gesunden. Störungen der exekutiven Funktionen werden außerdem in verschiedenen Metaanalysen⁵⁻⁷ bei bipolaren Patienten in Remission hervorgehoben. Vor allem beeinträchtigte Leistungen im TMT B werden dabei berichtet.^{6,7}

Störungen der Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit abgeleitet durch den TMT A fanden wir in unserer Studie nicht. Die Patientengruppe hatte keine signifikant längere Bearbeitungszeit im TMT A als die Gesunden. Störungen der Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit scheinen allerdings auch in Remission bei bipolaren Patienten vorzukommen.^{5,6,31} In der Studie von Martinez-Aran et al.³¹ benötigten die remittiert bipolaren Patienten eine signifikant längere Bearbeitungszeit im TMT A als die Gesunden. In zwei Studien von Levy^{17,32} fielen die remittiert bipolaren Patienten ebenfalls durch Störungen der Aufmerksamkeit auf. Eine größere Stichprobe und weitere Tests zur Messung der Aufmerksamkeit (z. B. Continuous Performance Test (CPT) wie in der Metaanalyse von Bourne et al.⁷) könnten zu den in der Literatur bisher berichteten signifikanten Unterschieden zwischen remittiert bipolaren Patienten und Gesunden führen.

Neben den Defiziten in exekutiven Funktionen ergaben sich signifikante Unterschiede in den verbalen episodischen Gedächtnisaufgaben am Computer. Die Patientengruppe hatte eine signifikant niedrigere verbale Leistung im Wiedererkennen als die Gesunden. Defizite im verbalen Lernen und Gedächtnis werden in verschiedenen Studien beschrieben so wie bei Martinez-Aran et al.³¹. Bei Martinez-Aran et al.³¹ wurde die verbale Gedächtnisleistung durch den CVLT gemessen und die

remittiert bipolaren Patienten erreichten niedrigere Ergebnisse im CVLT als die Gesunden. In einer weiteren Studie zu neuropsychologischen Auffälligkeiten fand Levy³², dass Patienten mit Bipolarer Störung schlechter abschnitten in neuropsychologischen Tests, die verbale und visuelle Gedächtnisaufgaben mit einem Wiedererkennungs-Paradigma beinhalteten. Des Weiteren unterstützen verschiedene Metaanalysen⁵⁻⁸ die vorliegenden Ergebnisse, dass Patienten mit bipolarer Störung in Remission Defizite im verbalen Lernen und Gedächtnis haben. Im Gegensatz dazu waren die bipolar Erkrankten in Remission im Vergleich zu den Gesunden im nonverbalen Gedächtnis nicht beeinträchtigt. Nonverbale Gedächtnisdefizite, die in der Metaanalyse von Kurtz und Gerraty⁸ beschrieben wurden, konnten wir nicht nachweisen. Möglicherweise ist der Stichprobenumfang der vorliegenden Untersuchung zu klein, um diese Defizite aufzudecken. Zudem ergaben sich keine Gruppenunterschiede bei den Reaktionszeiten während der Bearbeitung nonverbaler und verbaler Computeraufgaben. Eine beeinträchtigte psychomotorische Geschwindigkeit bzw. niedrige Verarbeitungsgeschwindigkeit wird aber wie bereits oben aufgeführt in verschiedenen Studien^{17,32} und in Metaanalysen⁵⁻⁷ beschrieben. Möglicherweise ist auch hier die Stichprobe in der vorliegenden Untersuchung zu klein, um diese Defizite aufzuzeigen.

Die dargestellten Ergebnisse der kognitiven Defizite standen in keinem Zusammenhang zu der eingenommenen Medikation. Der errechnete Medikationsindex nach dem Prinzip von Almeida et al.⁶¹ korrelierte nicht mit den kognitiven Leistungen der remittiert bipolaren Patienten. Aufgeschlüsselt nach einzelnen Medikamentengruppen, Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren, Anxiolytika und Antipsychotika, korrelierten diese ebenfalls nicht mit den kognitiven Leistungen. Dies repliziert die Schlussfolgerung von der Metaanalyse von Bourne et al.⁷, dass kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit bipolarer Störung unabhängig von der Einnahme von Medikamenten zu sein scheint. Die Autoren weisen darauf hin, dass manche Studien insbesondere einen Einfluss von Antipsychotika auf kognitive Leistungen beschreiben, andere wiederum keinen Einfluss von der Medikation der Patienten sehen.

Zusammenfassend zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung kognitive Defizite in der Gruppe der Bipolaren Patienten in Remission in den Domänen des verbalen Lernens und Gedächtnisses und exekutiver Funktionen. Die kognitiven

Defizite korrelieren nicht mit der Medikation der Patienten und können nicht als Nebenwirkung der Medikation angesehen werden. Die Ergebnisse stützten die Hinweise darauf, dass kognitive Defizite episodенübergreifend und auch in Remission und damit stabil auftreten.^{5-7,31} Unsere Ergebnisse würden somit die Theorie der kognitiven Defizite als Trait-Merkmal der Bipolaren Erkrankung unterstützen, wobei nur einzelne kognitive Bereiche in der vorliegenden Untersuchung auffällig waren. Eine größere Stichprobe und andere Testverfahren könnten aufdecken, ob weitere kognitive Bereiche wie z.B. die Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit und das nonverbale Lernen und Gedächtnis bei remittiert bipolaren Patienten beeinträchtigt sind.

7.1.4. Zusammenhänge kognitive Leistungsfähigkeit und physiologische Parameter

Die Zusammenhänge zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der HRV in Ruhe sowie den physiologischen Parametern während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben wurden gruppenweise untersucht. Zwischen den Werten der HRV und den Aufgaben zur Erfassung der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und des episodischen Gedächtnisses zeigten sich bei Patienten mit Bipolarer Störung in Remission keine hypothesenkonforme Zusammenhänge. Zwar zeigten die Patienten eine reduzierte HRV in Ruhe, verbale Gedächtnisdefizite und Defizite in exekutiven Funktionen, diese Parameter waren allerdings in unserer Studie nicht miteinander assoziiert. Eine reduzierte HRV wird zwar mit einer schlechteren Adaptationsfähigkeit an Stress in Zusammenhang gesetzt,¹² sie führt in der vorliegenden Studie allerdings nicht zu schlechteren Lernleistungen. Ebenfalls waren veränderte physiologische Parameter wie ein erhöhter Hautleitwert, eine erhöhte Atemfrequenz, eine erhöhte Herzfrequenz und eine erniedrigte Hauttemperatur, in der Patientengruppe nicht mit den schlechteren Ergebnissen in den kognitiven Tests assoziiert. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der HRV und den physiologischen Parametern und der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Die Theorie, wie Levy¹⁷ beschrieb, dass bipolare Patienten in Remission eine höhere Erregung im ANS (abgeleitet durch die Werte GSR, Hauttemperatur und Herzfrequenz) während kognitiver Aufgaben erleben als Gesunde, und dass diese erhöhte Erregung des ANS mit schlechteren kognitiven Ergebnissen einhergeht, konnten wir durch die berechneten Korrelationen nicht nachweisen. Im Gegensatz zu

Levys¹⁷ Hypothese scheinen mögliche State-Merkmale, wie eine Übererregung im ANS, in unserer Studie kognitive Störungen nicht weiter zu exazerbieren. Zu beachten sind hier allerdings die unterschiedlichen Studiendesigns. In zukünftigen Studien könnte man, ähnlich wie Levy¹⁷, den Unterschied zwischen physiologischen Parametern (wie z. B. der GSR und der Hauttemperatur) zwischen einer Ruhemessung und der Messung während kognitiver Aufgaben überprüfen und diese Änderung mit den Ergebnissen von kognitiven Aufgaben korrelieren. Möglicherweise könnte auch ein größerer Stichprobenumfang Zusammenhänge aufdecken. In einer anderen Studie beschrieb Levy³² ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie. Die Patienten mit Bipolarer Störung schnitten schlechter in neuropsychologischen Tests ab und wiesen eine reduzierte HRV auf. Der Autor urteilte, dass eine reduzierte HRV mit neuropsychologischen Defiziten vergegenwärtigt ist, Korrelationen wurden allerdings nicht berechnet.

Schlussendlich ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der HRV in Ruhe und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Auffälligkeiten treten ähnlich wie in der Studie von Levy³² zwar bei remittiert bipolaren Patienten auf, korrelieren aber nicht miteinander. Ebenfalls waren veränderte physiologische Parameter abgeleitet während einer Testperiode in der Patientengruppe als Zeichen für eine erhöhtes Stresserleben nicht mit einer schlechteren Lernleistung assoziiert. Eine erhöhte Erregung im ANS und eine Dysbalance im ANS scheinen demnach kognitive Defizite bei remittierten bipolaren Patienten nicht weiter zu exazerbieren. Nichtsdestotrotz bestehen die Auffälligkeiten – reduzierte HRV und kognitive Defizite (v. a. verbale Gedächtnisdefizite und bezogen auf exekutive Funktionen) – in der Gruppe der Patienten trotz der Remission und sind für die Patienten funktionsbeeinträchtigend. In zukünftigen Studien könnten Zusammenhänge in einer größeren Stichprobe untersucht werden. Insbesondere der Einfluss einer reduzierten HRV auf die kognitive Leistung könnte außerdem während verschiedener affektiver Episoden und Remission verglichen und untersucht werden.

7.1.5. Zusammenhänge Psychopathologie und kognitive Leistungsfähigkeit

Die Zusammenhänge von depressiven und manischen Symptomen und der State-Angst mit der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde gruppenweise untersucht. Die untersuchte Patientengruppe mit bipolarer Störung in Remission zeigte keine hypothesenkonforme Zusammenhänge zwischen Beeinträchtigungen in der

kognitiven Leistungsfähigkeit und Werten in der individuellen Psychopathologie. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen individueller Psychopathologie und kognitiver Leistungsfähigkeit.

Die remittiert bipolaren Patienten fielen zwar im Gruppenvergleich zu den Gesunden durch signifikant höhere Werte in der individuellen Psychopathologie und zwar höhere depressive Werte (höhere Parameter im BDI-II und höhere in der Depressiven Unterskala der SCL-90-R), niedrigere im positiven Affekt der PANAS und einer höheren allgemeinen psychischen Belastung (GSI der SCL-90-R) auf. Sie schnitten außerdem schlechter in den kognitiven Aufgaben, und zwar im verbalen Lernen und Gedächtnis, und in einem Teil der Aufgaben zur Überprüfung der exekutiven Funktionen ab. Trotz dessen sind kognitive Defizite in den Domänen verbales Lernen und Gedächtnis und exekutiven Funktionen und erhöhte depressive Werte in der individuellen Psychopathologie in der vorliegenden Untersuchung bei den remittiert bipolaren Patienten nicht miteinander assoziiert. Es ist anzumerken, dass die Patientengruppe im BDI-II zwar signifikant höhere Werte als die Gesunden hatte, diese Werte aber nicht über dem Cut-Off-Wert für eine minimale Depression gingen.² Ebenso hatten die Patienten signifikant höhere Werte in der Depressiven Unterskala der SCL-90-R. Die erhöhten depressiven Werte sind als unterschwellige depressive Symptomatik anzusehen und nicht klinischen Ausmaßes. Die Defizite im verbalen Lernen und Gedächtnis und exekutiven Funktionen in der untersuchten Patientengruppe scheinen nicht auf eine unterschwellige depressive Symptomatik zurückzuführen zu sein. Ähnliches ist bei gesunden Erwachsenen bekannt, hier sind erhöhte depressive Symptome nicht mit kognitiven Defiziten u.a. in den Domänen Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit und episodisches Gedächtnis assoziiert.⁶⁸ Die Studienlage bzgl. bipolarer Patienten in Remission deutet allerdings auf Zusammenhänge hin. In der Studie von Martinez-Aran et al.³¹ korrelierten die depressive Symptomatik abgeleitet durch den HDRS mit mehreren neuropsychologischen Parametern. Die Autoren gehen davon aus, dass eine subklinische depressive Symptomatik mit einer schlechteren kognitiven Performanz assoziiert ist. Letztendlich war der Stichprobenumfang bei Martinez-Aran et al.³¹ größer und eine größere Stichprobe könnte mögliche Zusammenhänge zwischen einer unterschweligen depressiven Symptomatik und kognitiven Defiziten aufzeigen. In einer neueren Metaanalyse von Bourne et al.⁷ hatten residuale depressive Symptome

bei bipolaren Patienten in Remission einen Effekt auf die kognitiven Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen. Höhere depressive Werte waren mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden. Trotzdem können laut Autoren die residualen depressiven Symptome die Effektgrößen der gefundenen kognitiven Defizite nicht erklären. Die Autoren schlossen aus ihrer Analyse, dass leichte depressive Symptome zu kognitiven Defiziten beitragen können, das Vorkommen dieser bei Patienten mit bipolarer Störung in Remission aber nicht erklären.

In der vorliegenden Untersuchung hatten die untersuchten bipolaren Patienten keine residuale manische Symptomatik. Sie erzielten in der BRMAS einen Cut-Off Wert unter 7 und waren damit in Remission. Im Gruppenvergleich zwischen den remittiert bipolaren Patienten und den Gesunden gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den manischen Symptomen abgeleitet durch die BRMAS. Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen manischen Symptomen und den kognitiven Funktionen in der Gruppe der remittiert bipolaren Patienten, ähnlich wie in der Untersuchung von Martinez-Aran et al.³¹. In der Metaanalyse von Bourne et al.⁷ hatten manische Symptome ebenfalls keinen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit von bipolaren Patienten in Remission.

Eine erhöhte Angst als aktueller Zustand (State-Angst) führte ebenfalls nicht zu schlechteren kognitiven Leistungen. Die Patienten erzielten im State-Teil des STAI statistisch gesehen zwar tendenziell höhere Werte als die Gesunden, allerdings verschärfte eine erhöhte State-Angst nicht die kognitiven Defizite. Eine erhöhte Erregung im ANS abgeleitet durch eine erhöhte State-Angst kompromittiert bei den untersuchten bipolaren Patienten demnach nicht kognitive Leistungen. Hierbei ist anzumerken, dass eine größere Stichprobe signifikante Zusammenhänge zwischen einer erhöhten State-Angst als Zeichen für eine Erregung im ANS und schlechteren kognitiven Leistungen aufdecken könnte. Außerdem könnte in zukünftigen Studien die State-Angst vor, während und nach der kognitiven Testperiode abgeleitet werden, um Unterschiede aufzuzeigen, da die Erregung im ANS generell während neuropsychologischer Testung zunimmt.^{17,69} Weiterhin ist zu beachten, dass in der Untersuchung nur die Angst als Zustand abgeleitet wurde und keine Angst als Eigenschaft (Trait-Teil des STAI). In der Studie von Levy¹⁷ waren erhöhte Angstsymptome im Trait-Teil des STAI mit einer schlechteren kognitiven Performanz

bei bipolaren Patienten in Remission assoziiert. In einer anderen Untersuchung zeigten gesunde Erwachsene ebenfalls eine Assoziation zwischen erhöhten Angstsymptomen (abgeleitet durch das Beck-Angst-Inventar) und kognitiven Defiziten, vor allem in der Domäne Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit. Wenn die gesunden Erwachsenen sowohl Angst- als auch erhöhte depressive Symptome zeigten, stand dies in Zusammenhang u. a. mit Defiziten im episodischen Gedächtnis und Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit.⁶⁸ Schlussendlich scheinen Angstsymptome mit einer schlechteren kognitiven Performanz assoziiert zu sein. Durch andere psychologische Testverfahren und eine größere Stichprobe könnten diese in der Literatur bekannten Zusammenhänge aufgezeigt werden.

Letztendlich bestehen einzelne kognitive Defizite bei den bipolaren Patienten auch in Remission, ebenso wie unterschwellige depressive Symptome und eine höhere durchschnittliche psychische Belastung im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Allerdings hängen diese Parameter in der vorliegenden Studie nicht miteinander zusammen. Unterschwellige depressive Symptome scheinen allerdings nach aktuellem Forschungsstand^{7,31} einen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu haben, auch wenn kognitive Defizite dadurch nicht alleinig erklärt werden können. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass neurokognitive Dysfunktionen nicht alleine auf depressive Symptome bei bipolaren Patienten zurückzuführen sind.^{5,6} Kognitive Defizite könnten nach dieser Theorie ein Trait-Merkmal der Erkrankung sein. Sie verschlechtern sich zwar während akuter Krankheitsepisoden, persistieren aber in Remission.⁸

7.1.6. Zusammenhänge Psychopathologie und physiologische Parameter

Die Zusammenhänge zwischen individueller Psychopathologie und der HRV und anderen physiologische Parametern wurden gruppenweise untersucht. In der Patientengruppe ergaben sich zwischen den Werten des Zeitbereichs und des Frequenzbereichs der HRV und der individuellen Psychopathologie keine hypothesenkonformen signifikanten Zusammenhänge. Bezogen auf die physiologischen Parameter zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge. Zwar lagen im Gruppenvergleich zu Gesunden reduzierte Werte sowohl im Zeitbereich als auch im Frequenzbereich der HRV vor und die Patientengruppe zeigte höhere depressive Werte (im BDI-II und in der Skala der Depressivität der SCL-90-R), einen niedrigeren positiven Affekt und eine höhere

durchschnittliche psychische Belastung, allerdings sind in der vorliegenden Untersuchung die Parameter nicht miteinander assoziiert. Bei der gesunden Kontrollgruppe fanden sich ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge.

In der Literatur findet man bei Patienten mit Bipolarer Störung vereinzelt Korrelationen zwischen HRV-Parametern und psychopathologischen Auffälligkeiten. Levy³² beschrieb eine Korrelation bei bipolaren Patienten in Remission zwischen der SDNN und der LF/HF ratio und der Trait-Angst. In der Untersuchung scorten die Patienten höher im Trait-Teil des STAI (STAI-T), im BDI-II und im YMRS als die Gesunden. Im State-Teil des STAI fanden sich keine Unterschiede – ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit – zwischen den Patienten und den Gesunden. Einen möglichen Zusammenhang zwischen der Trait-Angst und reduzierten HRV-Parametern bei bipolaren Patienten in Remission können wir nicht ausschließen, da die Trait-Angst in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben wurde. In zukünftigen Studien könnte die allgemeine Ängstlichkeit mit aufgenommen werden und eine mögliche Assoziation mit der HRV überprüft werden, da in der Literatur beschrieben wird, dass Ängste auf die HRV Einfluss haben.^{12,32} Lee et al.¹⁴ fanden bei klinisch remittierten bipolaren Patienten negative Korrelationen zwischen verschiedenen HRV-Parametern (u. a. der SDNN und LF und HF) mit dem CGI-S Score. Die reduzierte HRV schien demnach mit Symptomschwere bei bipolaren Patienten zu korrelieren. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die reduzierte HRV subklinische depressive Symptome widerspiegeln und als Indikator für die subsyndromale Phase bei Patienten mit einer Bipolaren Störung in Remission verwendet werden könnte. Faurholt-Jepsen et al.¹³ berichteten bei Patienten mit Bipolarer Störung in unterschiedlichen affektiven Episoden von einer positiven Korrelation zwischen dem YMRS und der HRV und einer negativen Korrelation zwischen der HRV und der Schwere von depressiven Symptomen, abgeleitet durch den HDRS-17. Chang et al.¹⁰ fanden bei bipolaren Patienten in Depression ähnliche Ergebnisse. Es ergaben sich eine inverse Assoziation zwischen der HRV und der Schwere der depressiven Symptome und eine positive Assoziation zwischen der HRV und der Schwere der manischen Symptome. Bei manischen Patienten fanden Chang et al.¹¹ einen positiven Zusammenhang zwischen dem Gesamtwert des YMRS und des CGI-Scores und der LF/HF Ratio und eine negative Korrelation mit der HF-HRV. In dieser Untersuchung waren allerdings auch keine Zusammenhänge zwischen der HRV und depressiven Symptomen, abgeleitet durch den HAM-D, und Angstsymptomen, abgeleitet durch den HAM-A, zu

finden. Letztendlich ist zu beachten, dass die Studiendesigns sich u. a. in Stichprobengrößen und den untersuchten HRV-Parametern ebenso wie in den statistischen Analysen zu der vorliegenden Untersuchung unterscheiden. Faurholt-Jepsen et al.¹³ untersuchten depressive, manische und euthyme Patienten im Vergleich. Chang et al.¹⁰ untersuchten depressive bipolare Patienten und in einer anderen Studie¹¹ bipolare Patienten in einer manischen Phase. Teilweise wurden nur einzelne HRV Parameter untersucht (Faurholt-Jepsen et al.¹³) oder nur der Frequenzbereich der HRV (Chang et al.¹¹). Statistisch gesehen wurde bei Lee et al.¹⁴ keine Alpha-Fehler-Korrektur vorgenommen.

Alles in allem untersuchten wir in der vorliegenden Untersuchung verschiedene HRV Parameter und weitere physiologische Parameter wie z. B. der Hautleitwert bei bipolaren Patienten in Remission in Assoziation sowohl mit residualen depressiven als auch manischen Symptomen und der Angst als aktueller Zustand. Die Patienten waren zwar nicht symptomfrei, scorten allerdings im BRMAS unauffällig und im BDI-II auch nicht über dem Cut-Off-Wert für eine minimale Depression. Eine Assoziation zwischen manischen und depressiven Symptomen und einer veränderten HRV könnte v. a. in manischen und depressiven Episoden vorkommen und nur mit diesen Zuständen assoziiert sein. Ein Zusammenhang mit residualen depressiven Werten oder erhöhten manischen Werten und einer reduzierten HRV scheint in der Remission der Erkrankung nicht vorzuliegen. Eine reduzierte HRV in Ruhe hing, ähnlich wie in der Studie von Levy³², nicht mit einer erhöhten State-Angst zusammen. Zwar gehen wir davon aus, dass eine reduzierte HRV ein Zeichen für eine Dysbalance des ANS ist und Patienten sich möglicherweise schlechter an Stresssituationen anpassen können, eine erhöhte State-Angst scheint diesen Effekt aber nicht weiter zu verschärfen. Ebenso bestanden keine Zusammenhänge zwischen veränderten physiologischen Parametern und einer erhöhten State-Angst als Zeichen für mehr Stresserleben. Eine höhere Erregung im ANS als Zeichen für mehr Stresserleben bei der Patientengruppe konnten wir weder durch veränderte physiologische Parameter noch den Zusammenhang von erhöhten physiologischen Parametern und einer erhöhten State-Angst nachweisen. Lediglich die State-Angst für sich genommen war im Gruppenvergleich tendenziell erhöht bei den remittiert bipolaren Patienten. Zusammenfassend scheint nach aktuellem Forschungsstand eine reduzierte HRV v. a. in manischen oder depressiven Episoden mit den jeweiligen psychopathologischen Auffälligkeiten assoziiert zu sein. In Remission zeigen sich solche Zusammenhänge

nicht. Residuale depressive und manische Symptome und eine reduzierte HRV korrelieren in der vorliegenden Untersuchung nicht miteinander und scheinen sich nicht gegenseitig zu beeinflussen. Ob die HRV mit der Symptomschwere der Erkrankung korreliert, können wir nicht ausschließen. Die Skala der Symptomschwere (CGI-S) wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht erhoben. Eine reduzierte HRV geht in der Patientengruppe nicht mit einer höheren durchschnittlichen psychischen Belastung einher (GSI der SCL-R-90). In kommenden Studien kann untersucht werden, ob die HRV, wie von Faurholt-Jepsen et al.¹³ vorgeschlagen, einen State-ähnlichen Charakter besitzt und in den verschiedenen affektiven Episoden mit manischen und depressiven Symptomen assoziiert ist. Zusätzlich könnten bipolare Patienten in Remission nach der Symptomschwere (ähnlich wie u. a. bei Lee et al.¹⁴ und Chang et al.¹¹) hin untersucht werden und Zusammenhänge zwischen der Symptomschwere und einer reduzierten HRV untersucht werden. Ebenso könnte die Trait-Angst als Parameter mit aufgenommen werden, um weitere Zusammenhänge zwischen einer erhöhten allgemeinen Ängstlichkeit und der HRV zu untersuchen. Zuletzt kann ein größerer Stichprobenumfang helfen, etwaige Zusammenhänge aufzudecken.

7.2. Methodendiskussion

Die vorliegende Dissertation weist Stärken und Schwächen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse und einer möglichen Schlussfolgerung kritisch zu betrachten sind. Eine Stärke der Studie ist, dass eine Vergleichbarkeit in den soziodemographischen Daten beider Gruppen, so bei Alter, Geschlecht und Bildung (in Jahren), besteht. Die Patienten und gesunden Kontrollen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Soziodemographie. Die Heterogenität zwischen den Gruppen wurde außerdem minimiert, indem die Parameter immer unter denselben Bedingungen abgeleitet und die Gruppen während der Untersuchung beide gleichbehandelt wurden. So wurden alle Daten in denselben Untersuchungsräumen und unter denselben Ausgangsbedingungen erhoben. Die physiologischen Parameter wurden durch dieselben Geräte abgeleitet und die Messung der HRV erfolgte bei Probanden beider Gruppen in einer 5-minütigen Ruhemessung. Psychiatrische Erkrankungen wurden bei der Kontrollgruppe durch die Anamneseerhebung (Ausschlusskriterien psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte und aktuell) und dem SKID-I und SKID-II ausgeschlossen. Bei der Patientengruppe wurde die Remission der Bipolaren Störung durch die DSM-IV Kriterien und die Testpsychologie

(BRMAS, BDI-II, SKID-I) sichergestellt. Kritisch ist zu betrachten, dass die Patienten zwar in Remission, aber nicht symptomfrei waren. So gab es signifikante Unterschiede in der Psychopathologie bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden. Die Patienten scorten im BDI-II, in der Skala der Depressivität der SCL-90-R und im Globalen Kennwert GSI der SCL-90-R höher und niedriger im positiven Affekt der PANAS als die Gesunden. Allerdings scorten die Patienten im Mittel auch nicht über den für eine „leichte Depression“ auffälligen Cut-Off Wert im BDI-II (≥ 14 Punkte). Im Mittel lagen die Punkte im BDI-II bei der Patientengruppe bei 10.760 (SD: 9.602) und bei der Kontrollgruppe im Mittel bei 2.280 (SD: 3.336). Die Patientengruppe erfüllte damit im Mittel den Cut-Off-Wert für eine „minimale Depression“ (9-13 Punkte). In der BRMAS hatte die Patientengruppe einen Wert unter < 7 , sodass von einem gänzlichen Fehlen manischer Symptomatik auszugehen ist.

Eine weitere Stärke der Dissertation ist, dass verschiedene Werte zur Erhebung und Interpretation der HRV herangezogen wurden. In anderen Studien wurden zum Teil nur einzelne Werte für die Interpretation der HRV, wie z. B. die HRV-HF verwendet. Insgesamt wurden sieben Werte für die Interpretation der HRV, und damit für die Balance bzw. Dysbalance des ANS, herangezogen, sodass genauere Veränderungen der HRV durch den Zeit- und Frequenzbereich hin abgebildet werden konnten. Der sympathische und parasympathische Anteil des ANS konnte somit durch die erhobenen Werte, z. B. der HF der HRV für den parasympathischen Anteil des ANS, und eine Dysbalance diesbezüglich, aufgezeigt werden. Kritisch zu diskutieren ist, dass laut Faurholt-Jepsen et al.¹⁵ die Interpretation des Frequenzbereichs der HRV noch nicht abschließend geklärt und weiterhin untersucht werden muss. Zum Beispiel wird der LF in neueren Untersuchungen¹⁵ vorherrschend eine parasympathische Komponente zugeordnet statt wie bisher angenommen eine sympathische Komponente. Ebenfalls kritisch betrachtet wird die Nutzung der LF/HF ratio als Index für die sympathovagale Balance und vereinzelt die Ableitung der VLF, da diese aus Kurzzeitmessungen abgeleitet als besonders artefaktanfällig gilt.³⁷ Die Ableitung der HRV durch ein tragbares Biofeedback-Gerät ist eine weitere Limitation. Laut Faurholt- Jepsen et al.¹⁵ sind insbesondere Puls-Wellen basierte Geräte oder tragbare Herzfrequenz Geräte artefaktanfällig und ein EKG-Gerät ist zu bevorzugen. Allerdings wurde im Gegensatz zu anderen Studien auf potenziell HRV beeinflussende Faktoren geachtet und diese abgeleitet und erhoben, was eine Stärke der Dissertation ist. Da die HRV geschlechts- und altersabhängig ist,³⁷ wurde Geschlecht und Alter erhoben,

und wie o. g. die Kontroll- und Patientengruppe hinsichtlich dessen gematcht. Als kritisch ist allerdings anzumerken, dass nicht alle bekannten Einflussfaktoren auf die HRV, wie z. B. der BMI und bei Frauen die Zyklusphase, erhoben wurden. Kovariablen wie BMI, Koffein- und Nikotinkonsum werden als mögliche Einflussfaktoren auf die HRV in neueren Untersuchungen genannt und wären daher wichtige Kovariablen, die in zukünftigen Studien mit einbezogen werden müssten.¹⁵ Bzgl. des Koffein- und Nikotinkonsums ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung außerdem signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Patientengruppe gab es mehr Raucher als in der Kontrollgruppe. Die Gruppe der Patienten nahm pro Tag auch mehr Koffein zu sich als die gesunde Kontrollgruppe. Einen Einfluss von Nikotin und Koffein auf die HRV schließen wir allerdings aus, da 12 Stunden vor Durchführung der Untersuchungen (Erhebung physiologischer Parameter) durch die Probanden kein Koffein oder Nikotin konsumiert wurde. Des Weiteren ist ein möglicher Einfluss auf die HRV – und ebenso auf die kognitiven Fähigkeiten – durch die Einnahme von Psychopharmaka zu diskutieren. Keiner der Patienten war unmediziert. Die Patienten nahmen durchschnittlich bereits seit sechs Jahren Psychopharmaka ein, mit einer aktuellen durchschnittlichen täglichen Einnahme von mindestens zwei Medikamenten aus der Gruppe der Stimmungsstabilisatoren, Antidepressiva, Antipsychotika und Anxiolytika. Allerdings wurde sichergestellt, dass die Medikation mindestens seit vier Wochen in stabiler Dosis eingenommen wurde. Laut Faurholt-Jepsen et al.¹⁵ wurde der Einfluss der Medikation auf die HRV bisher nicht ausreichend untersucht. Unterschiede in der HRV könnten daher auch durch die Einnahme von Psychopharmaka beeinflusst sein. Basset⁹ beschreibt, insbesondere Antidepressiva könnten einen möglichen Einfluss auf die HRV haben. Der Effekt von Antipsychotika, antikonvulsiver Medikation, Lithium oder Anxiolytika scheint dabei weniger stark ausgeprägt zu sein. Die aktuelle Literatur zeige hierbei aber eine große Variation an Ergebnissen. In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Zusammenhänge zwischen den erniedrigten Werten der HRV und dem errechneten Medikationsindex oder den beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten und dem Medikationsindex gefunden werden. Letztendlich kann aber eine vollständige Einflussnahme von Psychopharmaka auf die HRV nicht vollends ausgeschlossen werden. Bezogen auf die physiologischen Parameter korrelierte der Summenwert der Herzfrequenz, abgeleitet während der Lern- und Wiedergabeaufgaben am PC, mit dem Medikationsindex. Aufgeschlüsselt nach Medikamentengruppen, Antidepressiva und

Stimmungsstabilisatoren, Neuroleptika und Anxiolytika, konnte kein signifikanter Effekt mehr festgestellt werden. Die Einnahme von mehreren Medikamenten moderierte außerdem nicht den Effekt zu Mittelwertsunterschieden zwischen Gesunden und Patienten bei der Herzfrequenz. Laut Henry et al.¹¹ ist die HRV sehr stark von Ängsten beeinflussbar. Die HRV korrelierte in der vorliegenden Studie allerdings nicht mit erhöhten Werten der State-Angst und Angststörungen wurden als komorbide Achse-I-Störungen ausgeschlossen. Da wir den Trait-Teil des STAI allerdings nicht verwendeten, können wir nicht ausschließen, dass die HRV mit erhöhten Werten in der allgemeinen Ängstlichkeit assoziiert sein könnte. Abschließend wurde bzgl. der HRV in der Literatur^{9,15} zuletzt immer wieder kritisch hervorgehoben, dass Studien im Vergleich zueinander eine zu große Heterogenität aufweisen würden und so die Vergleichbarkeit der HRV und die Interpretation der Ergebnisse erschwert sind. Eine Schwäche der vorliegenden Studie ist hierbei auch, dass die Werte der LF und HF in ms erhoben wurden und nicht in der standardisierten Einheit (nu, *normalized units*) wie in anderen Studien.

Es ist des Weiteren hervorzuheben, dass die neuropsychologischen Testverfahren anerkannte Verfahren zur Ermittlung von kognitiven Fähigkeiten sind. Insbesondere der TMT wird in zahlreichen Studien^{5-7,31} als Instrument zur Ermittlung von exekutiven Funktionen verwendet. Bezüglich der neuropsychologischen Auffälligkeiten muss hervorgehoben werden, dass kognitiven Defizite nicht mit einer depressiven Symptomatik assoziiert waren und nicht, wie in anderen Studien³¹, auf eine unterschwellige vorliegende depressive Symptomatik zurückgeführt werden können. Wir können trotz dessen nicht ausschließen, dass Residualsymptome der Bipolaren Erkrankung die kognitive Beeinträchtigung nicht mit beeinflussen könnten und eine größere Stichprobe diese bekannten Zusammenhänge aufdecken würde. Ebenso kann der Einfluss der Medikation nicht vollends ausgeschlossen werden. Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen den kognitiven Funktionen der remittiert bipolaren Patienten und dem nach Almeida et al.⁶¹ errechneten Medikationsindex. Auch Metaanalysen legen nahe, dass kognitiven Defizite nicht alleine auf die Medikation der Patienten zurückzuführen sind.⁷ Es ist außerdem zu beachten, dass in der Vergangenheit diskutiert wurde, dass die Krankheitsgeschichte der Patienten (z. B. die Anzahl der Episoden allgemein oder die Anzahl der manischen Episoden) einen Einfluss auf kognitive Leistungen von bipolaren Patienten haben könnten.⁷ Dieser Zusammenhang konnte in der Metaanalyse von Bourne et al.⁷ nicht

bewiesen werden, einige kognitive Testparameter wie der TMT A zeigten schwache Zusammenhänge mit dem Krankheitsverlauf. Die Möglichkeit dieser Zusammenhänge ist nicht außer Acht zu lassen und wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Zuletzt ist eine weitere Stärke der Studie das statistisch gesehen für das multiple Testen korrigiert wurde und eine Alpha-Fehler-Kumulierung somit ausgeschlossen werden kann.

7.3. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der Dissertation war es, die Ausprägung von physiologischen Parametern bei der Bipolaren Erkrankung in Remission in Assoziation mit kognitiver Leistungsfähigkeit zu überprüfen. Die Dissertation konnte zeigen, dass bipolare Patienten in Remission eine reduzierte HRV in Ruhe haben, in kognitiven Funktionen, und zwar dem verbalen episodischen Gedächtnis und exekutiven Funktionen eingeschränkt sind, und residuale depressive Symptome und eine erhöhte allgemeine psychische Belastung im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Erregung im ANS (abgeleitet durch verschiedene physiologische Parameter und der Angst als aktueller Zustand) und kognitiven Defiziten. Ebenso war eine Dysbalance im ANS (abgeleitet durch eine reduzierte HRV) nicht mit einer schlechteren Lernleistung verbunden. Des Weiteren korrelierte eine reduzierte HRV bei remittierten bipolaren Patienten nicht mit residualen depressiven oder manischen Symptomen oder einer erhöhten State-Angst. Kognitive Defizite standen zudem nicht mit residualen depressiven oder manischen Werten in Zusammenhang.

Der physiologische Parameter, der in dieser Studie im Fokus stand, war die Herzratenvariabilität. Die HRV wurde durch verschiedene Werte des Frequenz- und Zeitbereichs in einer 5-minütigen Ruhemessung abgeleitet. Dabei spricht die reduzierte HRV (in der Patientengruppe signifikant reduziert im Vergleich zu den Gesunden: SDNN, VLF und HF) für eine Dysbalance des autonomen Nervensystems. Es zeigte sich, dass die SDNN signifikant reduziert war und sich ein Trend bzgl. der LF zeigte. Die SDNN und die LF spiegeln sowohl die sympathische als auch parasympathische Aktivität des ANS wider. Zudem ergaben sich signifikante Unterschiede bei der HF, die in der Bipolar-Gruppe reduziert war. Die HF spiegelt den parasympathischen Anteil des ANS wider. Eine reduzierte HRV durch eine Suppression des Parasympathikus und/oder eine Überaktivität des Sympathikus wird

dabei mit einer maladaptiven Reaktion auf Stress in Verbindung gesetzt.¹² Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass bipolare Patienten in Remission sich mit einer reduzierten HRV weniger gut an physische und psychische Anforderungen der Umwelt anpassen können. Die Gesunden hingegen zeigten im Gruppenvergleich eine höhere HRV, was wir als ein Zeichen für die Funktionalität bzw. Balance des parasympathischen und sympathischen Anteils des ANS werten. Diese Balance konnten wir bei der Bipolar-Gruppe trotz der Remission nicht nachweisen, was wiederum für eine Dysfunktionalität des ANS spricht und möglicherweise zum Teil das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Bipolarer Störung erklären könnte.³⁷ Des Weiteren ist eine reduzierte HRV mit chronischem Stress assoziiert.³² Die Messung der HRV ist, wie schon in anderen Studien beschrieben,¹² eine nützliche und nichtinvasive Methode, um eine Dysbalance des ANS aufzuzeigen und um den Einfluss der Bipolaren Erkrankung auf das kardiovaskuläre System darzustellen. Die anderen physiologischen Parameter (Atemfrequenz, Hauttemperatur, Herzfrequenz und Hautleitwert) zeigten sich zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Eine höhere Erregung z. B. durch einen erhöhten Hautleitwert im Gruppenvergleich konnten wir (wie es bei Levy¹⁷ der Fall ist) nicht nachweisen. Ebenso war die State-Angst im Gruppenvergleich bei den remittiert bipolaren Patienten nur tendenziell höher. Eine Assoziation zwischen physiologischen Parametern und der ermittelten State-Angst bestand ebenfalls nicht in der Bipolar-Gruppe. Die remittierten bipolaren Patienten zeigten somit keine erhöhte Erregung im ANS als die Gesunden während der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben.

Neben der reduzierten HRV sind die anhaltenden kognitiven Beeinträchtigungen in der Bipolar-Gruppe in Remission hervorzuheben. Die Patientengruppe hatte signifikante Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen (TMT B und TMT gesamt) und bei verbalen Gedächtnisaufgaben (bezogen auf das Wiedererkennen von verbalen Aufgaben). Bei der Gesamtbetrachtung der weiteren Aufgaben zur Überprüfung nonverbaler Gedächtnisfunktionen, weiterer Exekutivfunktionen (TLD) und Aufmerksamkeit / Verarbeitungsgeschwindigkeit ergaben sich statisch gesehen keine signifikanten Unterschiede im Unterschied zu den Gesunden. Kognitive Defizite standen in keinem Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten. Kognitive Defizite in der Bipolar Gruppe wurden außerdem nicht verschärft durch eine höhere Erregung im ANS, abgeleitet einerseits durch die Angst als aktueller Zustand, und andererseits durch physiologische Parameter während der

Bearbeitung der kognitiven Aufgaben. Auch eine reduzierte HRV in Ruhe war nicht mit kognitiven Defiziten assoziiert.

Die Patientengruppe befand sich zwar in Remission, zeigte gleichzeitig aber signifikante Unterschiede in den Werten der individuellen Psychopathologie im Gruppenvergleich zu den Gesunden. Im BDI-II war der Mittelwert der Patientengruppe um acht Punkte höher als der Mittelwert bei den Gesunden. Residuale depressive Symptome waren allerdings nicht mit schlechteren kognitiven Leistungen assoziiert. Überdauernde kognitive Defizite, die ein Trait Merkmal der Erkrankung sein könnten, scheinen bei remittiert bipolaren Patienten demnach nicht durch eine residuale depressive Symptomatik zu exazerbieren.

Remittierte bipolare Patienten waren in der vorliegenden Studie somit in den Gruppenvergleichen in der HRV beeinträchtigt als die Gesunden. Veränderungen der HRV scheinen in Remission zu persistieren. Ebenso persistieren kognitive Defizite und es zeigen sich residuale depressive Symptome. Die Beeinträchtigungen waren nicht miteinander assoziiert. Hierbei ist es wichtig festzuhalten, dass die dargestellten Ergebnisse nicht mit der Einnahme von Psychopharmaka zusammenzuhängen scheinen. Es zeigten sich keinerlei Zusammenhänge zwischen Ergebnissen in Bezug auf die reduzierte HRV und die Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten. Ein gänzlicher Ausschluss von der Einflussnahme von Psychopharmaka auf die HRV und die kognitiven Funktionen ist allerdings nicht möglich (siehe Kapitel 7.2. Methodendiskussion).

Abschließend ist zu sagen, dass die Bipolare Störung eine schwere psychische Erkrankung ist, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Es gibt Theorien, dass die Störungen des autonomen Nervensystems möglicherweise das erhöhte Mortalitätsrisiko von Menschen mit psychischen Erkrankungen erklären können.³⁷ Der wichtigste Parameter hierbei ist die HRV, um die Funktion des ANS zu überprüfen.¹² Die Erkenntnisse aus der Dissertation können bei der Behandlung von Bipolarer Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Therapeutische Interventionen wie sportliche Betätigung, HRV Biofeedback, Akupunktur, Yoga und Achtsamkeit könnten die HRV verbessern.³³ Allerdings ist die Studienlage zu dem Effekt dieser therapeutischen Interventionen noch unsicher und sollte in Folgestudien untersucht werden. Die regelmäßige Messung der HRV könnte in Bezug auf kardiovaskuläre Risiken einen wichtigen Parameter darstellen, der für weitere Interventionen (kardiologische

Abklärungen und Interventionen) hilfreich sein könnte. Auch gibt es erste Hinweise dafür, dass die HRV ein State-Merkmal der bipolaren Erkrankung sein könnte und sich zwischen den Episoden unterscheidet.¹³ Die HRV scheint bei remittiert bipolaren Patienten nicht mit residualen depressiven Symptomen assoziiert zu sein, Assoziationen zwischen affektiven Symptomen und der HRV werden aber während Krankheitsepisoden berichtet.^{10,11,13} Die Frage, ob Veränderungen der HRV eine Ursache oder eine Konsequenz der Bipolaren Störung sind, ist weiterhin ungeklärt. Die Messung der HRV könnte demnach auch weitere Aufschlüsse darüber geben und ist dabei eine einfache, günstige und nicht-invasive Methode.

Bipolare Patienten in Remission zeigen in unserer Untersuchung nicht nur eine reduzierte HRV, sondern auch schlechtere kognitive Leistungen und residuale depressive Symptome. All diese Parameter sind bezogen auf die Rehabilitation der Patienten wichtig und damit zu berücksichtigen. Neben dem kardiovaskulären Risiko sind, bezogen auf die Lebensqualität und die psychosoziale Anpassung, kognitive Defizite für Menschen mit einer Bipolaren Störung anhaltend funktionsbeeinträchtigend.²⁸ Eine prophylaktische Behandlung von Patienten mit Bipolarer Störung könnte auch helfen subklinische Symptome und kognitive Einschränkungen zu verbessern.³¹

Zusammenfassend wäre es sinnvoll und notwendig weitere, bevorzugt longitudinale, Studien, bezogen auf die HRV und neuropsychologische Auffälligkeiten, durchzuführen. Longitudinale Studien könnten dabei helfen, der Frage nachzugehen, ob die Dysbalance des ANS eine Folge oder einer Ursache der Bipolaren Erkrankung ist. Ebenso könnten die Studien weitere Aufschlüsse darüber geben, ob kognitive Defizite ein Trait-Merkmal der Erkrankung sind. Es wäre sinnvoll die HRV einhergehend mit neuropsychologischen Veränderungen in verschiedenen Episoden (manisch, depressiv, remittiert) zu untersuchen, um krankheitsübergreifende Veränderungen und Unterschiede zwischen den Episoden und der Remission zu überprüfen. Um medikamentöse Effekte vollständig auszuschließen, wären zudem Studien bei Menschen mit erhöhtem Risiko für eine bipolare Erkrankung sinnvoll. Hierbei könnten längerfristig gesehen z. B. Kinder mit erhöhtem genetischem Risiko für bipolare Erkrankungen auf die Dysfunktionalität des ANS und kognitiven Einschränkungen hin untersucht werden. Solche Untersuchungen könnten Aufschlüsse darüber geben, ob eine reduzierte HRV bzw. eine Dysfunktionalität des

ANS ein ätiologischer Faktor der Bipolaren Erkrankung sein könnte. Die Vergleiche zwischen Menschen mit erhöhtem Risiko einer Bipolaren Erkrankung, bipolaren Patienten in Remission und Gesunden könnten in Bezug auf die HRV weitere Aufschlüsse über die Balance bzw. Dysbalance des ANS und ebenso über neuropsychologische Veränderungen bei Bipolarer Erkrankung geben.

Die vorliegende Studie kann die Frage, ob Veränderungen der HRV und kognitive Defizite eine Folge der Erkrankung ist oder vielmehr mit der Erkrankung einhergehen, nicht abschließend klären. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass Patienten in Remission Veränderungen der HRV aufzeigen und kognitive Defizite aufweisen, welche signifikant unterschiedlich zu Gesunden sind. Diese Auffälligkeiten persistieren beide in Remission, scheinen aber bei remittierten bipolaren Patienten nicht miteinander assoziiert zu sein. Zukünftige Studien könnten weitere Rückschlüsse über die Rolle einer veränderten HRV und damit eines veränderten ANS bei Bipolarer Störung sowie über kognitive Beeinträchtigungen und notwendigen therapeutischen Interventionen geben.

8. Literaturverzeichnis

1. Reitan R. *Trail Making Test*. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1979.
2. Beck A, Steer R, Brown G, Hautzinger M, Keller F, Kühner C. *BDI-II: Beck-Depressionsinventar*; 2006.
3. Stieglitz R-D, Smolka M, Bech P, Helmchen H. *BRMAS: Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala*.
4. Gründer G, Benkert O, eds. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
5. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2009;113(1-2):1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009.
6. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):17-26. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x.
7. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149-162. doi:10.1111/acps.12133.
8. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551-562. doi:10.1037/a0016277.
9. Bassett D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(6):511-519. doi:10.1177/0004867415622689.
10. Chang H-A, Chang C-C, Kuo TBJ, Huang S-Y. Distinguishing bipolar II depression from unipolar major depressive disorder: Differences in heart rate variability. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(5):351-360. doi:10.3109/15622975.2015.1017606.

11. Chang H-A, Chang C-C, Tzeng N-S, Kuo TBJ, Lu R-B, Huang S-Y. Heart rate variability in unmedicated patients with bipolar disorder in the manic phase. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(9):674-682. doi:10.1111/pcn.12178.
12. Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2010;44(3):168-176. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.07.011.
13. Faurholt-Jepsen M, Brage S, Kessing LV, Munkholm K. State-related differences in heart rate variability in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2017;84:169-173. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.10.005.
14. Lee J-S, Kim B, Hong Y, Joo YH. Heart rate variability in the subsyndromal depressive phase of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(4):361-366. doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02335.x.
15. Faurholt-Jepsen M, Kessing LV, Munkholm K. Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;73:68-80. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.007.
16. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Mittelman I, Osher Y, Bersudsky Y. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2003;5(2):138-143. doi:10.1034/j.1399-5618.2003.00027.x.
17. Levy B. Autonomic nervous system arousal and cognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):70-79. doi:10.1111/bdi.12028.
18. Laux G, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, eds. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie, Band 2: Spezielle Psychiatrie*. 4., erw. und vollständig neu bearbeitete Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
19. DGBS e.V. und DGPPN e.V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion. 2012.
20. Dilling H, Freyberger HJ, eds. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Mit Glossar und diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen : ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR*. 9., aktualisierte

Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäss ICD-10-GM (German Modification) 2019. Bern: Hogrefe; 2019.

21. Fleischhacker WW, Hinterhuber H, eds. *Lehrbuch Psychiatrie*. Vienna: Springer Vienna; Imprint: Springer; 2012. SpringerLink : Bücher.

22. Deisenhammer E, Hausmann A. Affektive Störungen (ICD-10 F3). In: Fleischhacker WW, Hinterhuber H, eds. *Lehrbuch Psychiatrie*. Vienna: Springer Vienna; Imprint: Springer; 2012. *SpringerLink : Bücher*.

23. Haack S, Pfennig A, Bauer M. Bipolare Depression. Epidemiologie, Ätiopathogenese und Verlauf. *Nervenarzt*. 2010;81(5):525-530. doi:10.1007/s00115-009-2849-3.

24. Meyer T. Bipolare Störungen. In: Margraf J, Schneider S, eds. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.

25. Tölle R, Windgassen K, Lempp R, Du Bois R. *Psychiatrie: Einschliesslich Psychotherapie*. 16., überarb. und ergänzte Aufl. Berlin: Springer; 2012. Springer-Lehrbuch.

26. Mühlbacher M. *Bipolare Erkrankungen*. 1. Aufl. Bremen, London, Boston, Mass: UNI-MED-Verl; 2009. UNI-MED science.

27. Lewitzka U, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Gründer G, Benkert O, eds. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012:993-1004.

28. Solé B, Jiménez E, Torrent C, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):670-680. doi:10.1093/ijnp/pyx032.

29. Gerrig RJ. *Psychologie*. München: Pearson Deutschland; 2014.

30. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.

31. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):224-232. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x.
32. Levy B. Illness severity, trait anxiety, cognitive impairment and heart rate variability in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014;220(3):890-895. doi:10.1016/j.psychres.2014.07.059.
33. Bassett D, Bear N, Nutt D, Hood S, Bassett S, Hans D. Reduced heart rate variability in remitted bipolar disorder and recurrent depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(8):793-804. doi:10.1177/0004867416652734.
34. Trepel M. *Neuroanatomie*. 3., neu bearb. Aufl., München: Elsevier Urban & Fischer; 2006.
35. Schmidt RF, Lang F, eds. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007. Springer-Lehrbuch.
36. Silbernagl S, Lang F, Gay R. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 2., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005.
37. Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H. Herz und Hirn -- Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihrer Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005;73(4):192-205. doi:10.1055/s-2004-830109.
38. Elektrophysiology TF of the ES of C and the NAS of P. heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
39. Gramann K, Schandry R. *Psychophysiologie: Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens*. 4. Originalausgabe. Weinheim: Beltz; 2009.
40. Pschyrembel WD. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica*. 266. Neubearb. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 2014.
41. Larsen R, Ziegenfuß T. Physiologie der Atmung. In: Larsen R, Ziegenfuß T, eds. *Beatmung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:19-54.

42. Gruber J, Mennin DS, Fields A, Purcell A, Murray G. Heart rate variability as a potential indicator of positive valence system disturbance: A proof of concept investigation. *Int J Psychophysiol.* 2015;98(2 Pt 2):240-248. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.08.005.
43. Voggt A, Berger M, Obermeier M, et al. Heart rate variability and Omega-3 Index in euthymic patients with bipolar disorders. *Eur Psychiatry.* 2015;30(2):228-232. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.11.010.
44. Quintana DS, Westlye LT, Kaufmann T, et al. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(1):44-52. doi:10.1111/acps.12498.
45. Vahey R, Becerra R. Galvanic Skin Response in Mood Disorders: A Critical Review. *International journal of psychology and psychological therapy.* 2015;15:275-304.
46. Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II; Handanweisung.* Göttingen : Hogrefe; 1997.
47. Tucha O, Lange KW. *TL-D: Turm von London - Deutsche Version.* Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2004.
48. Lehrl S. *MWT-B: Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest.* Balingen: Spitta Verlag; 2005.
49. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. *STAI: State-Trait-Angstinventar;* 1981.
50. Krohne HW, Kohlmann C-W, Tausch A. *PANAS: Positive and Negative Affect Schedule;* 1996.
51. Franke G. *SCL-90: Die Symptom-Checkliste-90.* Göttingen: Beltz Test GmbH; 1995.
52. *BioTrace+ Software.* Netherlands: Mind Media BV; 2004-2008.
53. Hartsuiker E. *HRV functions of NeXus for Psychophysiology & Biofeedback: NeXus White Paper series: HRV.* Mind Media BV; 2008. www.mindmedia.nl.

54. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Hogrefe; 2001.
55. Shapiro DM, Harrison DW. Alternate forms of the AVLT: a procedure and test of form equivalency. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1990;(5):405-410.
56. *COGPACK®: The Neuropsychological Cognitive Training Package*. Marker Software GmbH. www.cogpack.de.
57. Raven J, Raven JC, Court JH. *Raven's Progressive Matrices und Vocabulary Scales. Grundlagenmanual*. Frankfurt: Pearson Assessment; 2003.
58. *Presentation®*. Neurobehavioral Systems. www.neurobs.com.
59. Hautzinger M, Meyer TD. *Bipolar affektive Störungen*. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, Mass., Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm: Hogrefe; 2011. Fortschritte der Psychotherapie; Bd. 43.
60. Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG. The mania rating scale: Scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*. 1978;17(6):430-431. doi:10.1016/0028-3908(78)90022-9.
61. Almeida JRC, Akkal D, Hassel S, et al. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res*. 2009;171(1):54-68. doi:10.1016/j.pscychresns.2008.02.001.
62. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:10-17.
63. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association Staff, American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. *American Psychiatric Association, American Psychiatric Association Staff, American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV*. 4, Neuauflage, überarbeitet. American Psychiatric Association, 2000.
64. *IBM SPSS Statistics for Windows*. Armonk, NY: IBM Corp: IBM Corp. www.ibm.com.
65. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3rd Edition.

66. Glickman ME, Rao SR, Schultz MR. False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni-type adjustments in health studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(8):850-857. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.03.012.
67. Hemmerich W. StatistikGuru: Rechner zur Adjustierung des α -Niveaus. <https://statistikguru.de/rechner/adjustierung-des-alphaniveaus.html>.
68. Beaudreau SA, O'Hara R. The association of anxiety and depressive symptoms with cognitive performance in community-dwelling older adults. *Psychol Aging*. 2009;24(2):507-512. doi:10.1037/a0016035.
69. Silva FT, Leite JR. Physiological modifications and increase in state anxiety in volunteers submitted to the Stroop Color–Word Interference Test. *Physiology & Behavior*. 2000;70(1-2):113-118. doi:10.1016/S0031-9384(00)00232-8.

9. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANS	autonomes Nervensystem
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar II
BMI	<i>body mass index</i> (Körpermassindex)
BRMAS	Bech-Rafaelsen-Manie-Skala
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen
EDA	Elektrodermale Aktivität
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
et al.	und andere
etc.	et cetera
e. V.	eingeschriebener Verein
FDR	<i>false discovery rate</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GSI	<i>global severity index</i>
GSR	<i>galvanic skin response</i>
HF	<i>high frequency power</i> (0.15-0.4 Hz) in ms ²
HF _n	<i>high frequency power</i> in standardisierter Einheit
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPT	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
HR	Herzrate / Herzfrequenz
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
LF	<i>low frequency power</i> (0.04-0.15 HZ) in ms ²
LF _n	<i>low frequency power</i> in standardisierter Einheit
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MDD	<i>Major depressive disorder</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden

MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NN	<i>normal-to-normal intervals</i>
o. g.	oben genannt
PANAS	<i>Positive and Negative Affect Schedule</i>
pNN50	Prozentsatz (%) aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden
RMSSD	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle in ms
RR-Intervall	Abstand zwischen zwei R Zacken im EKG
SCL-90-R	Symptom-Checkliste
SD	Standardabweichung
SDNN	<i>standard deviation of all RR intervals</i> (Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung in ms)
STAI	State-Trait-Angstinventar
TL-D	Turm von London
TMT	<i>Trail-Making-Test</i>
u. a.	unter anderem
ULF	<i>ultra low frequency</i>
VLF	<i>very low frequency power</i> (0.00 bis 0.04 HZ) in ms ²
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

10. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

10.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Affektive Episoden nach der ICD-10	7
Tabelle 2: Klassifizierung der bipolaren Störung nach der ICD-10.....	9
Tabelle 3: Differentialdiagnosen.....	14
Tabelle 4: Ausgewählte Sympathikus- und Parasympathikuswirkung ³⁴	20
Tabelle 5: Ausgewählte Zeitbereichswerte der HRV	23
Tabelle 6: Ausgewählte Frequenzbereichswerte der HRV	24
Tabelle 7: Zusammenfassung kognitiver und physiologischer Auffälligkeiten	29
Tabelle 8: Übersicht Untersuchungsablauf.....	34
Tabelle 9: Verwendete Instrumente	36
Tabelle 10: BDI-II Summenwerte ²	42
Tabelle 11: BRMAS Summenwerte ⁵⁹	43
Tabelle 12: Soziodemographischen Daten der Patienten (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25) sowie Gruppenvergleiche	49
Tabelle 13: Krankheitsgeschichte der Patientengruppe (N = 26).	50
Tabelle 14: Psychopharmaka der Patientengruppe (N = 25, ein Patient ohne Medikation)	51
Tabelle 15: Gruppenvergleiche der individuellen Psychopathologie zwischen der Patientengruppe (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25).	57
Tabelle 16: Anzahl der Probanden nach Ausschluss.	60
Tabelle 17: Gruppenvergleiche der HRV zwischen den Patienten (N = 25) und der Kontrollgruppe (N = 25).	64
Tabelle 18: Korrelation HRV mit dem Medikationsindex der Patienten (N = 25).	65
Tabelle 19: Gruppenvergleiche der Summenwerte der physiologischen Parameter zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe	66
Tabelle 20: Korrelation der Summenwerte der physiologischen Parameter mit dem Medikationsindex.	69
Tabelle 21: Korrelation der einzelnen Medikamentenscores mit dem Summenwert Herzfrequenz.	69
Tabelle 22: Einfache lineare Regression Medikationsindex und Herzfrequenz.	70
Tabelle 23: Gruppenvergleiche der testpsychologischen kognitiven Aufgaben zwischen den Patienten (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25).	72

Tabelle 24: Gruppenvergleiche der kognitiven Lern- und Wiedergabeaufgaben am Computer zwischen den Patienten (N = 26) und der Kontrollgruppe (N = 25).....	75
Tabelle 25: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben.....	76
Tabelle 26: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben	77
Tabelle 27: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal / verbal und der Reaktionszeit	78
Tabelle 28: Bipolare Patienten: Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal / verbal und der Reaktionszeit.	79
Tabelle 29: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben.	80
Tabelle 30: Gesunde Kontrollgruppe (N= 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit den Werten der testpsychologischen kognitiven Aufgaben	81
Tabelle 31: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal / verbal und Reaktionszeit	82
Tabelle 32: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit der Leistung im Wiedererkennen nonverbal/verbal und der Reaktionszeit.....	83
Tabelle 33: Bipolare Patienten (N = 26): Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 1	84
Tabelle 34: Bipolare Patienten (N = 26): Korrelation zwischen den Parametern der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 2.....	85
Tabelle 35: Bipolare Patienten (N = 26): Korrelationen der Leistung im Wiedererkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 1	86

Tabelle 36: Bipolare Patienten (N =26) : Korrelationen der Leistung im Wiederkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 2	87
Tabelle 37: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Parameter der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 1	88
Tabelle 38: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Parameter der Psychopathologie mit den Werten in den testpsychologischen kognitiven Aufgaben Teil 2.....	88
Tabelle 39: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Leistung im Wiederkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 1	89
Tabelle 40: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Leistung im Wiederkennen mit den Parametern der Psychopathologie Teil 2.....	90
Tabelle 41: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen des Zeitbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie	91
Tabelle 42: Bipolare Patienten (N = 25): Korrelationen des Frequenzbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie	92
Tabelle 43: Bipolare Patienten: Korrelationen der physiologischen Parameter mit den Parametern der Psychopathologie	93
Tabelle 44: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Zeitbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie.....	94
Tabelle 45: Gesunde Kontrollgruppe (N = 25): Korrelationen der Werte des Frequenzbereichs der HRV mit den Parametern der Psychopathologie	95
Tabelle 46: Gesunde Kontrollgruppe: Korrelationen der physiologischen Parameter mit den Parametern der Psychopathologie.....	96

10.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multifaktorielle Genese der Bipolaren Störung (n. Haack et al. ²³)	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung verschiedener Langzeitgedächtnisformen nach Behrends et al. ³⁰	17
Abbildung 3: Herzfrequenz Elektroden ⁵³	37
Abbildung 4: Hauttemperatur und Hautleitwert Elektroden ⁵²	38
Abbildung 5: Beispiel Kurvenüberblick der physiologischen Parameter ⁵²	38
Abbildung 6: Verbales Lernen und Wiedergabe, nonverbales Lernen und Wiedergabe	41
Abbildung 7: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche im BDI-II.	52
Abbildung 8: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche im PA des PANAS.	53
Abbildung 9: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche in der depressiven Subskala der SCL-90-R.....	54
Abbildung 10: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche im GSI der SCL-90-R.....	55
Abbildung 11: Boxplot-Diagramm Gruppenvergleiche im STAI.....	56
Abbildung 12: Sitzungsüberblick über 5-Minuten-Ruhemessung ⁵²	59
Abbildung 13: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der SDNN	61
Abbildung 14: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der VLF	62
Abbildung 15: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der LF	63
Abbildung 16: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der HF	63
Abbildung 17: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche der Hauttemperatur.....	67
Abbildung 18: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche des Hautleitwertes	67
Abbildung 19: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche in der Herzfrequenz	68
Abbildung 20: Boxplot-Diagramm der Gruppenvergleiche in der Atemfrequenz	68
Abbildung 21: Streudiagramm der einfachen linearen Regression Medikationsindex und Herzfrequenz.....	70
Abbildung 22: Gruppenvergleiche im TMT	71
Abbildung 23: Gruppenvergleiche in der Leistung im Wiedererkennen im verbalen Durchgang	73
Abbildung 24: Gruppenvergleiche in der Leistung im Wiedererkennen im nonverbalen Durchgang	74